

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 1 月 11 日 (11.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/02344 A1(51) 国際特許分類⁷: C07C 235/24, 235/38, 317/50, 323/63,
C07D 213/80 // A61K 31/196, 31/216, 31/44, A61P 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/04406

(22) 国際出願日: 2000 年 7 月 3 日 (03.07.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平 11/188271 1999 年 7 月 1 日 (01.07.1999) JP
特願平 11/188272 1999 年 7 月 1 日 (01.07.1999) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬
株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 和田久弥

(WADA, Hisaya) [JP/JP]. 浅沼 肇 (ASANUMA, Hajime) [JP/JP]. 高山 哲男 (TAKAYAMA, Tetsuo) [JP/JP]. 佐藤正和 (SATO, Masakazu) [JP/JP]. 山岸武弘 (YAMAGISHI, Takehiro) [JP/JP]; 〒170-8633 東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 渋谷正史 (SHIBUYA, Masabumi) [JP/JP]; 〒333-0866 埼玉県川口市芝 5374-18-601 Saitama (JP).

(74) 代理人: 弁理士 志賀正武, 外 (SHIGA, Masatake et al.); 〒169-8925 東京都新宿区高田馬場 三丁目 23 番 3 号 OR ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, KR, US.

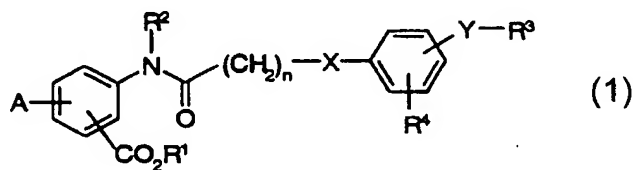
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMINO BENZOIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: アミノ安息香酸誘導体



represents $S(O)_q R^{15}$ [wherein q is 0, 1 or 2; and R^{15} represents C_{1-6} alkyl, phenyl (C_{1-3} alkyl) or $(CH_2)_m OR^{16}$ (wherein m is 2 or 3; and R^{16} represents hydrogen or methoxymethyl)], etc.; X represents O, a single bond, $CH=CH$ or NR^{27} (wherein R^{27} represents hydrogen or t -butoxycarbonyl); Y represents O, CONH, NHCO or NR^{28} (wherein R^{28} represents hydrogen or t -butoxycarbonyl); and n is an integer of from 0 to 15.

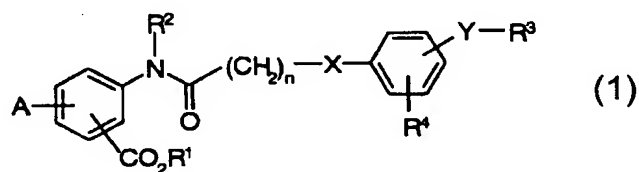
(57) Abstract: Aminobenzoic acid derivatives represented by general formula (1) or pharmaceutically acceptable salts thereof which are usable as VEGF receptor antagonists, in particular, remedies for diseases in which VEGF participates wherein R^1 represents hydrogen, C_{1-6} alkyl, etc.; R^2 represents hydrogen, C_{1-6} alkyl, etc.; R^3 represents C_{8-25} alkyl, etc.; R^4 represents hydrogen, OR^9 or CO_2R^{10} (wherein R^9 and R^{10} represent each hydrogen or C_{1-6} alkyl); A

[続葉有]



(57) 要約:

下記式 (1)



[R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基など、 R^2 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基など、 R^3 は C_{8-25} アルキル基など、 R^4 は水素原子、 OR^9 又は CO_2R^{10} (ここで、 R^9 及び R^{10} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基)、 A は $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{15}$ (ここで、 q は0、1又は2であり、 R^{15} は C_{1-6} アルキル基、フェニル C_{1-3} アルキル基又は $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{16}$ (m は2又は3、 R^{16} は水素原子又はメトキシメチル基) など、 X は O 、単結合、 $\text{CH}=\text{CH}$ 又は NR^{27} (R^{27} は水素原子又は t -ブトキシカルボニル基である。)、 Y は O 、 CONH 、 NHCO 又は NR^{28} (R^{28} は水素原子又は t -ブトキシカルボニル基)、 n は0から15の整数である。] で表されるアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩は、VEGF受容体拮抗剤として、特にVEGFが関与する疾患の治療薬に用いられる。

明細書

アミノ安息香酸誘導体

技術分野

本発明は、血管内皮細胞の特異的増殖因子である V E G F の受容体への結合を阻害する V E G F 受容体拮抗剤に関する。

本出願は、日本国への特許出願（特願平 1 1 - 1 8 8 2 7 1 および特願平 1 1 - 1 8 8 2 7 2）に基づくものであり、当該日本出願の記載内容は本明細書の一部として取り込まれるものとする。

背景技術

V E G F (vascular endothelial growth factor) は血管内皮細胞に極めて特異性の高い増殖因子であり、V E G F とその受容体は発生発育や胎盤形成などの生理的な血管新生において中心的な役割を果たしている。V E G F の受容体としては、F l t - 1 (fms-like tyrosine kinase) 及び K D R (kinase insert domain containing receptor) が報告されている (Advances in Cancer Research、第 6 7 巻、第 2 8 1 頁 - 第 3 1 6 頁、1 9 9 5 年)。

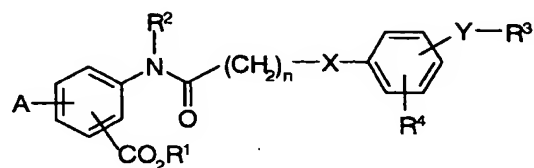
V E G F とその受容体は、生理的な血管新生のみならず、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍 (Advances in Cancer Research、第 6 7 巻、第 2 8 1 頁 - 第 3 1 6 頁、1 9 9 5 年) などの疾患に見られる病的な血管新生にも中心的な役割を果たしており、そのような疾患の進展に深く関与していることが示唆されている。また、V E G F とその受容体は、血管新生だけではなく、血管透過性亢進にも関与していることが知られている。V E G F による血管透過性亢進は、癌性腹水貯留や虚血再灌流障害時の脳浮腫 (J.Clin.Invest.、第 1 0 4 巻、第 1 6 1 3 頁 - 第 1 6 2 0 頁、1 9 9 9 年) などの病的症状に関与していることが示唆されている。

したがって、V E G F とその受容体との結合を阻害する物質は、V E G F による病的な血管新生に関与している種々の疾患の治療及び V E G F による血管透過性亢進に関与している病的な症状の改善に有用であると考えられる。

発明の開示

本発明の目的は、VEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療及びVEGFによって誘導される血管透過性亢進が関与する病的症状の改善のためのVEGF受容体拮抗剤として用いられる化合物を提供することである。

本発明の化合物は、下記式(1)



(1)

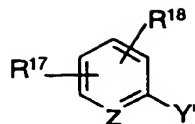
{式(1)中、R¹は水素原子又はC₁₋₆アルキル基であり、

R²は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₃アルキル基、フェニルC₁₋₃アルキル基、CH₂CO₂R⁵ (ここで、R⁵は水素原子又はC₁₋₆アルキル基である。)又はCH₂CON(R⁶)R⁷ (ここで、R⁶及びR⁷はそれぞれ水素原子又はC₁₋₆アルキル基である。)で表される基であり、

R³はC₈₋₂₅アルキル基、(CH₂)_pCO₂R¹¹ (ここで、pは1~20の整数、R¹¹は水素原子又はC₁₋₆アルキル基である。)で表される基又は(CH₂)₃CONHCH(R¹²)CONHR¹³ [ここで、R¹²は水素原子又はCH₂CO₂R¹⁴ (ここで、R¹⁴は水素原子又はC₁₋₆アルキル基である。)で表される基であり、R¹³はC₁₋₂₀アルキル基である。]で表される基であり、

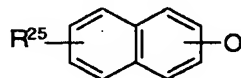
R⁴は水素原子、OR⁹又はCO₂R¹⁰ (ここで、R⁹及びR¹⁰はそれぞれ水素原子又はC₁₋₆アルキル基である。)で表される基であり、

AはS(O)_qR¹⁵ [ここで、qは0、1又は2であり、R¹⁵はC₁₋₆アルキル基、フェニルC₁₋₃アルキル基又は(CH₂)_mOR¹⁶ (ここで、mは2又は3であり、R¹⁶は水素原子又はメトキシメチル基である。)で表される基である。]で表される基、下記式(2)



(2)

[式中、 R^{17} は水素原子、 CO_2R^{19} 、 $CH_2CO_2R^{20}$ 、 $CH_2CH_2CO_2R^{21}$ 又は $CH=CHCO_2R^{22}$ （ここで、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} はそれぞれ水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。）で表される基であり、 R^{18} は水素原子又は CO_2R^{23} （ここで、 R^{23} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。）で表される基であり、 Y' はO、S又は NR^{24} （ここで、 R^{24} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。）であり、ZはCH又はNである。]で表される基、又は下記式(3)



(3)

[式中、 R^{25} は水素原子又は CO_2R^{26} （ここで、 R^{26} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。）で表される基である。]で表される基であり、

XはO、単結合、 $CH=CH$ 又は NR^{27} （ここで、 R^{27} は水素原子又は t -ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

YはO、CONH、NHCO又は NR^{28} （ここで、 R^{28} は水素原子又は t -ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

nは0～15の整数である（但し、Xが $CH=CH$ でないとき、nは0でない。）。
}で表されるアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩である。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、 C_{1-6} アルキル基とは炭素原子数1～6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基などが挙げられる。 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基とは炭素原子数3～8のシク

ロアルキル基が置換した炭素原子数 1～3 の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基などが挙げられる。

C₈₋₂₅アルキル基とは、炭素原子数 8～25 の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばオクチル基、7-メチルオクチル基、7, 7-ジメチルオクチル基、オクタデシル基、17-メチルオクタデシル基、17, 17-ジメチルオクタデシル基、ペンタコシル基、23-メチルテトラコシル基、22, 22-ジメチルトリコシル基などが挙げられる。

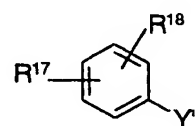
C₁₋₂₀アルキル基とは、炭素原子数 1～20 の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、デシル基、9-メチルデシル基、9, 9-ジメチルデシル基、イコシル基などが挙げられる。

フェニル C₁₋₃アルキル基とは、フェニル基が置換した炭素原子数 1～3 の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばベンジル基、2-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基などが挙げられる。

また、本発明において医薬上許容される塩としては、例えば硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などが挙げられる。

また、本発明に係る化合物には、結晶多形を有するものが存在するが、本発明はそのいずれの結晶形も包含する。

式 (1) において、A は S(O)_qR¹⁵ (ここで、q 及び R¹⁵ は前記と同意義である。) で表される基又は下記式 (5)



(5)

(式中、R¹⁷、R¹⁸及びYは前記と同意義である。) で表される基が好ましく、さらにはSR¹⁵ (ここで、R¹⁵は前記と同意義である。) で表される基又は式 (

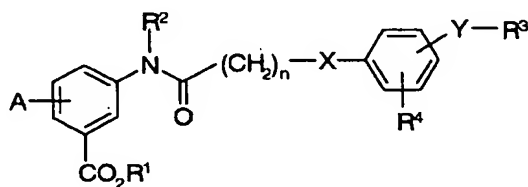
5) で R^{17} が CO_2R^{19} (ここで、 R^{19} は前記と同意義である。) で表される基であり、 R^{18} が水素原子である基が好ましい。また、最も好ましくは、 A は SR^{15} (ここで、 R^{15} は C_{1-6} アルキル基である。) で表される基又は式 (5) で R^{17} が CO_2H であり、 R^{18} が水素原子である基である。

また、式 (1) において、 R^2 は好ましくは水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。

式 (1) において、 R^3 は好ましくは炭素原子数 8 ~ 25 の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基であり、さらに好ましくは炭素原子数 14 ~ 22 のアルキル基、最も好ましくは炭素原子数 18 のアルキル基である。

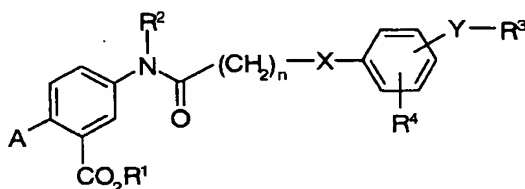
式 (1) において、 R^4 は水素原子が好ましい。

式 (1) において、 CO_2R^1 基は下記式 (4)



(4)

に示す位置が好ましく、さらに式 (4) における A は下記式 (6)



(6)

に示す位置が好ましい。

また、 X は O 又は単結合が好ましく、さらに好ましくは単結合である。

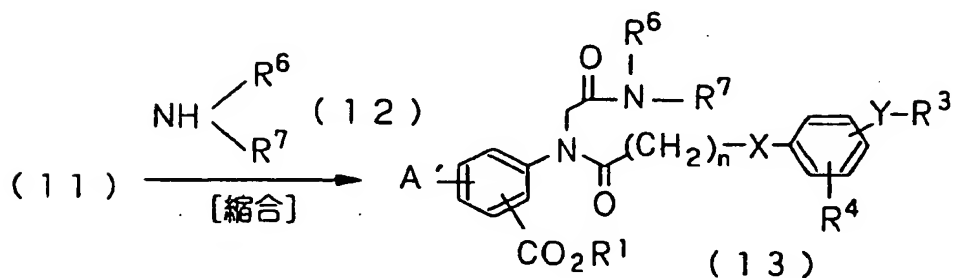
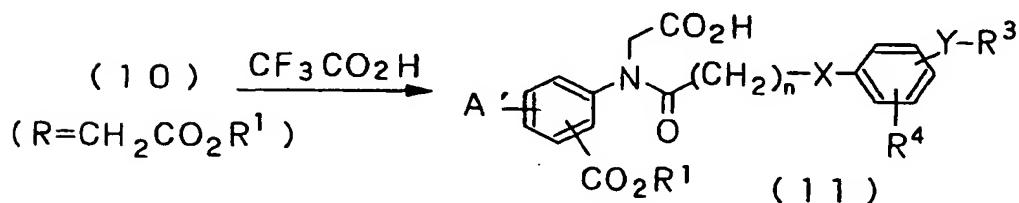
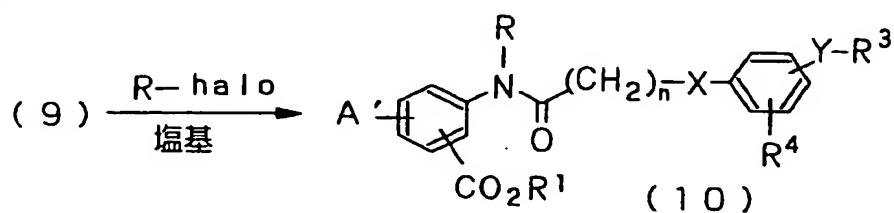
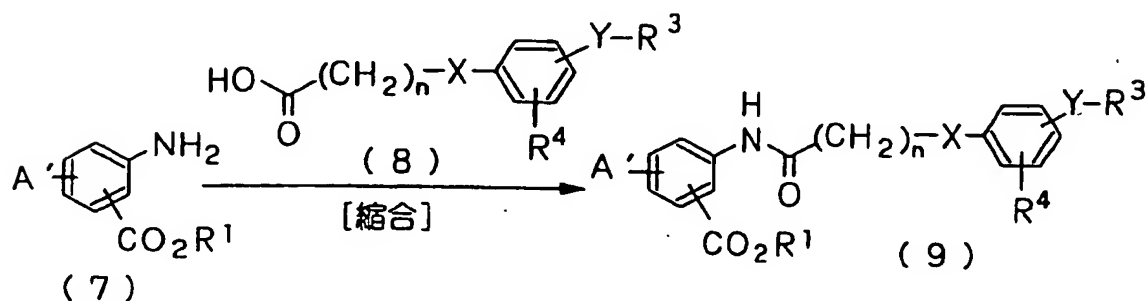
Y は O が好ましい。 n は 1 又は 2 が好ましい。

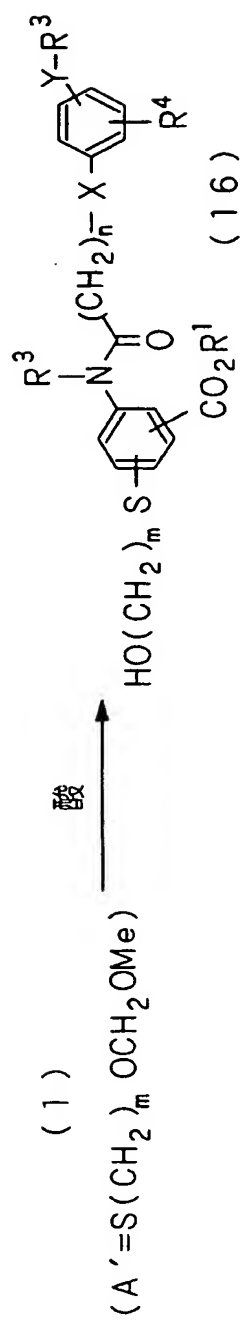
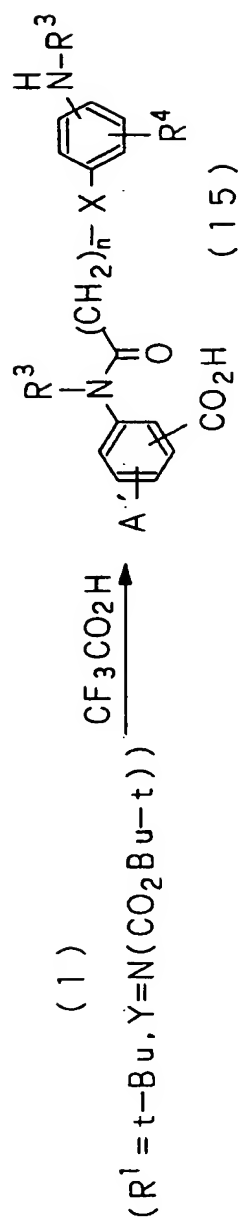
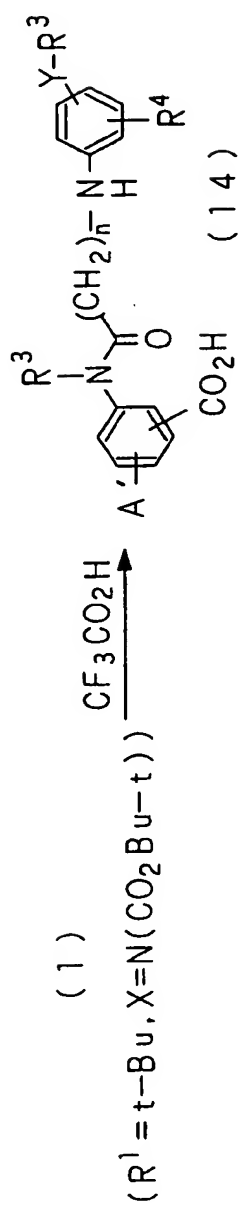
従って、本発明において好ましい化合物は、上記の好ましい置換基の組み合わせにより選択される。

本発明の化合物は下記反応式で示される方法で製造することができる。

1) AがS(O)_qR¹⁵で表される基である場合

式中の記号は前記と同意義であり、A'はS(O)_qR¹⁵であり、haloはハロゲン原子であり、Rは水素原子を除くR²、R'はt-ブチル基、パラメトキシベンジル基又はジフェニルメチル基であり、R''は低級アルキル基である。





式(7)の化合物と式(8)のカルボン酸化合物を縮合し、式(9)で示される本発明化合物を得る。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。又は式(8)のカルボン酸を一般的に用いられる方法にて酸ハロゲン化物又は混合酸無水物に変換後、式(7)の化合物と塩基存在下反応させることによって式(9)の本発明の化合物を得ることができる。塩基としてはピリジンやトリエチルアミンなどが用いられる。溶媒としては塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。

式(9)の化合物のアミド基水素の置換は強塩基存在下で行われ、アミドの窒素原子が修飾(R)された式(10)の本発明化合物を得ることができる。ここでの塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどが挙げられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

式(10)の化合物のうちRが $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}'$ の化合物は、塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、トリフルオロ酢酸などの強酸の存在下に反応させて、式(11)のカルボン酸化合物とすることができる。

式(11)のカルボン酸化合物は縮合剤存在下、式(12)のアミンと反応させて式(13)のアミド化合物を得ることができる。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

式(14)の化合物は、 R^1 がt-Bu、Xが $\text{N}(\text{CO}_2\text{Bu-t})$ である式(1)の化合物を塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、トリフルオロ酢酸などの強酸の存在下に反応させて得ることができる。

式(15)の化合物は、 R^1 がt-Bu、Yが $\text{N}(\text{CO}_2\text{Bu-t})$ である式(1)の化合物を塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、トリフルオロ酢酸などの強

酸の存在下に反応させて得ることができる。

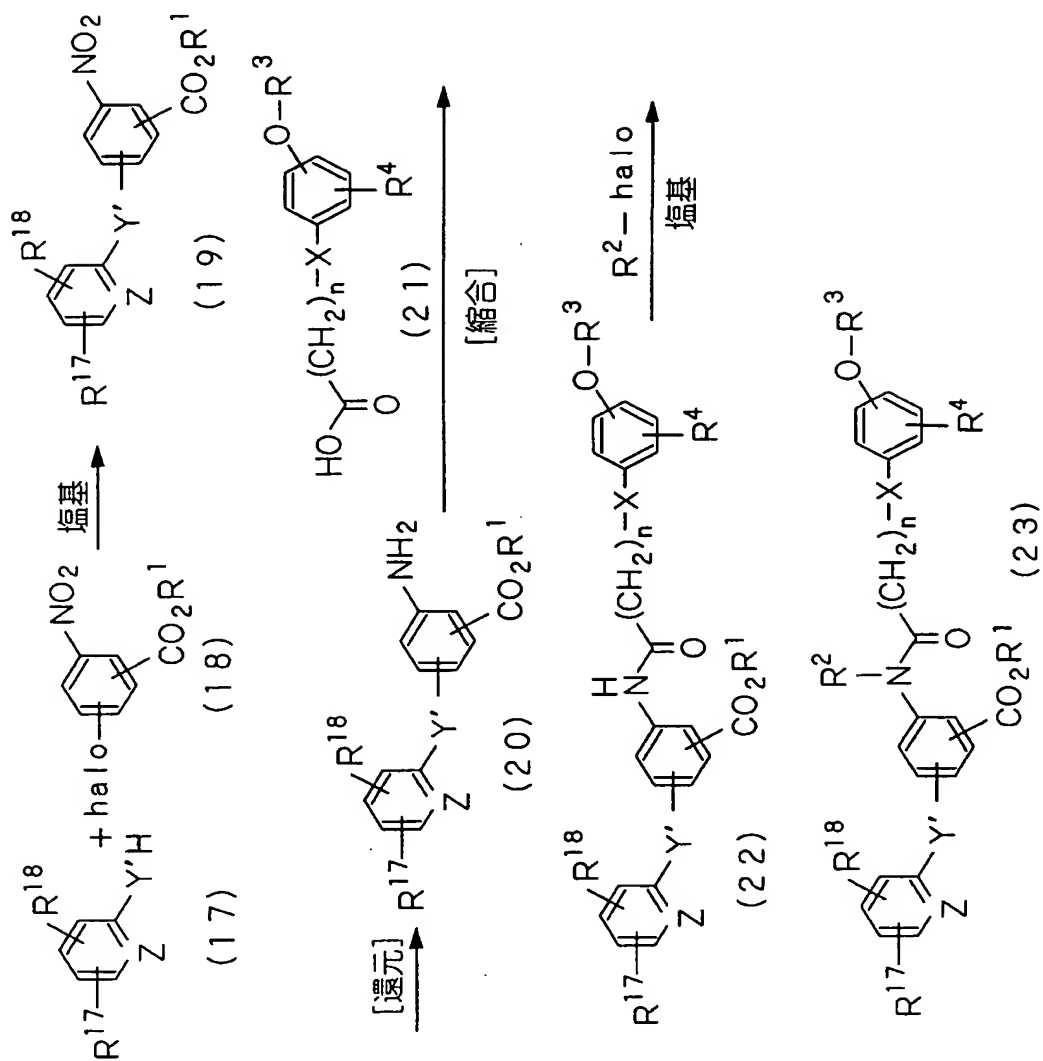
式(16)の化合物は、 A' が $S(CH_2)_nOCH_2OMe$ である式(1)の化合物をメタノールなどの低級アルコールとテトラヒドロフランなどの極性溶媒の混合溶媒中、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下に反応させて得ることができる。

なお、 R^1 がアルキル基であり、 R^4 がアルコキシカルボニル基であり、又は R^3 がアルコキシカルボニルアルキル基である本発明化合物は、エステル基を加水分解する通常の方法で加水分解し、それぞれ R^1 が水素原子、 R^4 がカルボキシル基であり、又は R^3 がカルボキシアルキル基である本発明の化合物に導くことができる。

また、 A' が SR^{15} である本発明の化合物は、塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒中、メタクロロ過安息香酸などの酸化剤で酸化して A' が SOR^{15} 又は SO_2R^{15} である本発明化合物に導くことができる。

2) A が式(2)又は式(3)で表される基である場合

例として上記式(1)における A が式(2)で表される基である場合について述べる。式中の記号は前記と同意義であり、haloはハロゲン原子、 R は水素原子を除く R^2 である。



式(17)の化合物と式(18)のニトロ化合物を塩基存在下、及び触媒量の銅粉末の存在下又は非存在下、適当な溶媒中、0℃から150℃の間の温度にて攪拌し、式(19)の化合物を得る。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基などが用いられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

必要に応じて、式(19)の化合物を低級アルキルハロゲン化物と塩基存在下、適当な溶媒中、0℃から100℃の間の温度にて攪拌し、R¹⁷が水素原子又はアルコキシカルボニル基を含む基、R¹⁸が水素原子又はアルコキシカルボニル基、R¹がアルキル基である式(19)の化合物を得る。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸セシウムなどが用いられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

次いで、カルボキシル基を含まない式(19)の化合物のニトロ基をアミノ基に還元して式(20)の化合物を得る。還元方法としては塩化アンモニウム、塩酸又は酢酸などの酸存在下での鉄又はスズなどの金属及び金属塩を用いた還元、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金などの触媒を用いた接触還元、パラジウム-炭素触媒存在下でギ酸アンモニウムによる還元などが挙げられる。溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。

ここで得られた式(20)の化合物を式(21)のカルボン酸と縮合させ、式(22)の本発明の化合物を得る。縮合剤としては、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールのような、アミンとカルボン酸からアミドを製造する際に一般的に使用される試薬を用いる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。又は式(21)のカルボン酸を一般的に用いられる方法にて酸ハロゲン化物又は混合酸無水物に変換後、式(20)の化合物と塩基存在下反応させることによって式(22)の本発明の化合物を得ることができる。

塩基としてはピリジンやトリエチルアミンなどが用いられる。溶媒としては塩化メチレンなどの反応に不活性な溶媒が挙げられる。

式(22)の化合物のアルキル化は強塩基存在下で行われ、アミドの窒素原子がアルキル化された本発明化合物(23)を得ることができる。Y'がNHである式(22)の化合物の場合は、R²がアルキル基、Y'がN-アルキルである本発明化合物が得られる。ここでの塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどが挙げられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒などが用いられる。

R¹がアルキル基、R¹⁷が水素原子又はアルコキシカルボニル基を含む基、R¹⁸が水素原子又はアルコキシカルボニル基である式(22)及び式(23)の本発明の化合物は、エステル基を加水分解する通常の方法で加水分解し、それぞれR¹が水素原子、R¹⁷が水素原子又はカルボキシ基を含む基、R¹⁸が水素原子又はカルボキシ基である本発明の化合物に導くことができる。

上記式(1)におけるAが式(3)で表される基である本発明の化合物も式(2)で表される基におけるYがOである場合の製造法と同様の操作により製造することができる。

式(1)で表される化合物又はその医薬上許容される塩は、上記VEGF受容体拮抗剤として、特にVEGFが関与する疾患の治療薬及びその製造において使用される。本発明のVEGF受容体拮抗剤は、VEGF受容体へのリガンド(VEGF)の結合を阻害することによりVEGF依存性の血管内皮細胞増殖を阻害し、血管新生を阻害するものであり、またVEGFによる血管透過性亢進を阻害するものである。

ここで、VEGFが関与する疾患及び病的症状とは、例えば、糖尿病性網膜症及びその他の網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍、虚血再灌流傷害関連の脳浮腫及び損傷、乾癬、アテローム硬化、後水晶体繊維増殖、血管新生緑内障、加齢性黄斑変性、甲状腺過形成(グレーブス病を含む)、慢性炎症、肺炎、ネフローゼ症候群、腫瘍免疫機能低下、腹水貯留、心内膜液滲出(心膜炎に係るもの

など)及び胸水貯留などが挙げられる。

以上のうち特に下記の疾患では、VEGFの阻害による病態の改善が報告されている。

①糖尿病性網膜症及び他の網膜症

糖尿病性網膜症は、長期間高血糖状態にさらされたことにより引き起こされた網膜血管の異常により、網膜や硝子体に多彩な病変を形成する疾患であり、病状の進行に伴い眼球内の異常血管新生と出血により失明に至ることが知られている。一方、糖尿病患者において眼球内のVEGFレベルの上昇と眼球内の異常な血管新生との間に正の相関関係があることが報告されている (New Engl.J.Med., 第331巻、第1480頁－第1487頁、1994年)。また、サルの網膜症モデルにおいて抗VEGF中和モノクローナル抗体の眼内投与によりVEGF活性を抑制すると血管新生が抑制されること (Arch.Ophthalmol., 第114巻、第66頁－第71頁、1996年)、マウスの網膜症モデルにおいてVEGFのシグナル伝達阻害剤の投与により網膜血管新生が抑制されること (Am.J.Pathol., 第156巻、第697頁－第707頁、2000年) が報告されている。以上より、VEGF受容体拮抗剤は、糖尿病性網膜症および他の虚血性網膜症に有効と考えられる。

②慢性関節リウマチ

慢性関節リウマチ患者の血清VEGF値は健常人に比べ有意に高値であり、病巣局所においてVEGFの産生が増大していることが報告されており (J.Immunol., 第152巻、第4149頁－第4156頁、1994年)、病態の形成にVEGFが深く関与していることが示唆されている。また、マウスコラーゲン関節炎モデルでは、抗VEGF抗血清投与による病態改善作用が報告されている (J.Immunol., 第164巻、第5922頁－第5927頁、2000年)。

③固形腫瘍

VEGFは、悪性腫瘍血管の新生においても重要な役割を果たしていると考え

られている (Biochem.Biophys.Res.Comm., 第161巻、第851頁—第858頁、1989年)。

VEGFは、グリオーマ、悪性リンパ腫、下垂体腺腫、髄膜腫などの脳腫瘍、メラノーマ、大腸癌、卵巣癌、膵癌、食道癌、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、カボジ肉腫および肺腺癌等多くの固形悪性腫瘍でその産生が亢進していることが知られている (Nature、第362巻、第841頁—第844頁、1993年、Biochem.Biophys.Res.Comm., 第183巻、第1167頁—第1174頁、1992年)。腫瘍細胞から分泌されたVEGFは、血管内皮細胞に特異的に存在するチロシンキナーゼ型受容体と結合することにより血管内皮細胞を増殖させ、腫瘍血管新生の誘導による腫瘍の増殖又は転移に関与していると考えられている (Oncogene、第5巻、第519頁—第524頁、1990年; Science、第255巻、第989頁—第991頁、1992年)。

グリオブラストーマ、横紋筋肉腫及び平滑筋肉腫のヌードマウス移植モデルにおいて、抗VEGFモノクローナル抗体の投与によって腫瘍増殖が抑制されることが報告されており (Nature、第362巻、第841頁—第844頁、1993年)、VEGF受容体拮抗剤は、種々の固形腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことが示唆されている。

④虚血再灌流障害関連の脳浮腫及び損傷

VEGFは、その血管透過性亢進作用による浮腫の発生に関与すると考えられており、マウス脳虚血モデルにおいて、マウスVEGF受容体タンパク [mFlt (1-3)] とIgGの融合タンパクの投与による脳浮腫及び損傷の抑制が報告されている (J.Clin.Invest., 第104巻、第1613頁—第1620頁、1999年)。

本発明の化合物は、VEGF受容体拮抗剤、VEGFが関与する疾患の治療薬などの用途に用いられるときには、経口又は非経口的に投与することができる。

その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術

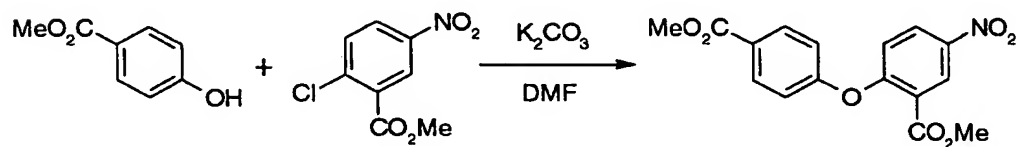
(例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法)によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤(例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど)、結合剤(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)、崩壊剤(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)などを用いることができる。

本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1～2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

実施例

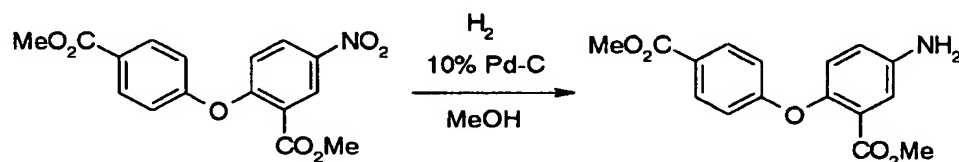
〔実施例1〕

4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 35.5 g 及び2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 50.2 g をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF) 500 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 48.4 g を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をメタノールにて再結晶し、2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)-5-ニトロ安息香酸メチルエステル(融点:103～105℃) 67.7 gを得た(下記反応式(24))。



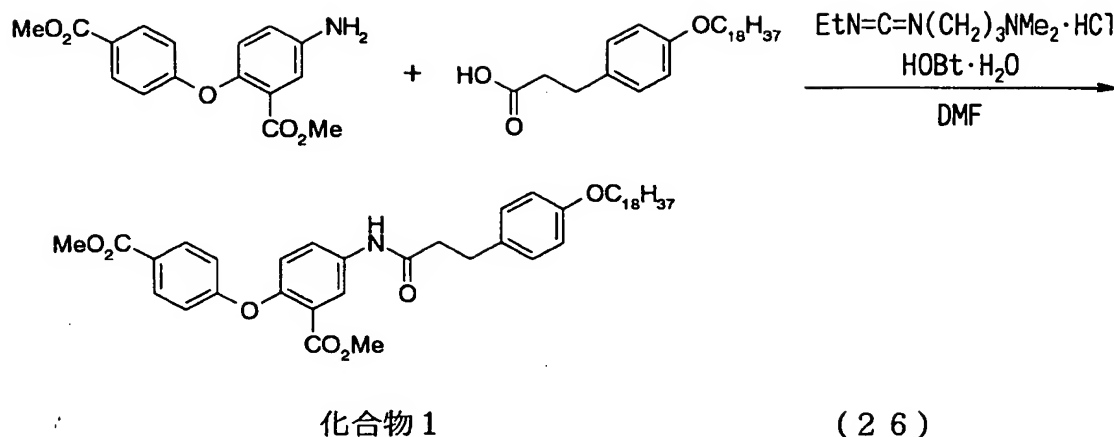
(24)

上記反応式（24）で得た化合物 11.6 g をメタノール 300 ml に懸濁させた混合物に、10%パラジウム-炭素 1.00 g を加えて水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除去し、ろ液を減圧下留去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：3にて溶出）にて精製後、メタノールにて再結晶して2-（4-メトキシカルボニルフェノキシ）-5-アミノ安息香酸メチルエステル（融点：144～146℃）8.53 gを得た（下記反応式（25））。



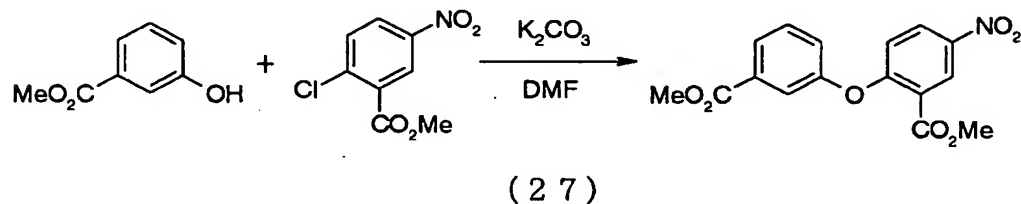
(25)

上記反応式（25）で得た化合物 3.88 g、3-（4-オクタデシルオキシフェニル）プロピオン酸 5.40 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（HOBt・H₂O）2.37 g 及び1-〔3-（ジメチルアミノ）プロピル〕-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 4.95 g の混合物にN，N-ジメチルホルムアミド 150 ml を加え、80℃にて7時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1にて溶出）にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物1（融点：93～95℃）5.02 gを得た（下記反応式（26））。



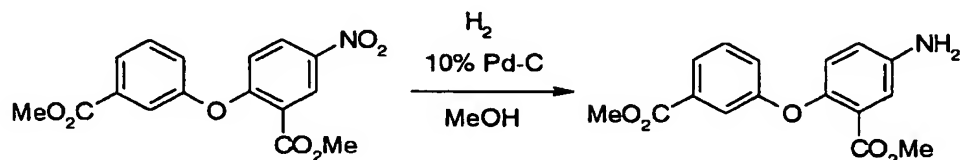
[実施例 2]

3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 35.3 g 及び 2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 50.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 400 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 48.1 g を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をメタノールにて再結晶し、2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)-5-ニトロ安息香酸メチルエステル（融点：97～99℃）75.4 g を得た（下記反応式（27））。



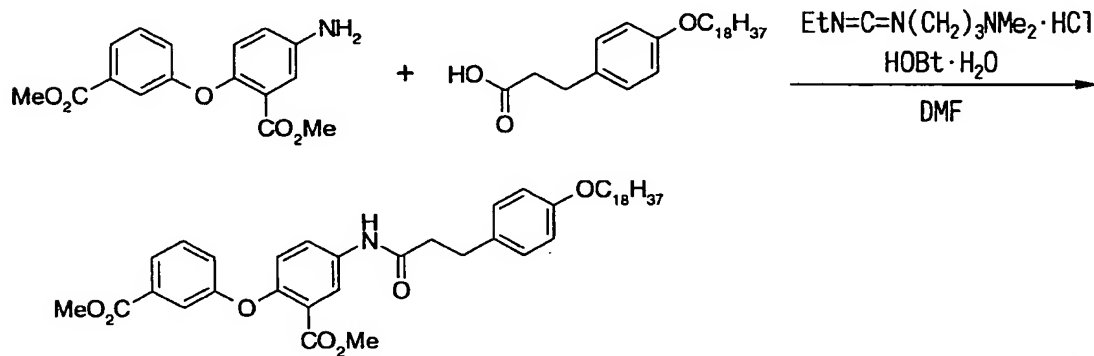
上記反応式（27）で得た化合物 75.1 g をメタノール 1500 ml に懸濁させた混合物に、10%パラジウム-炭素 6.53 g を加えて水素雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。反応液をろ過して触媒を除去し、ろ液を減圧下留去して粗生成

物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝20：1にて溶出）にて精製し、5-アミノ-2-（3-メトキシカルボニルフェノキシ）安息香酸メチルエステル（黄色粘性物質）68.1 gを得た（下記反応式（28））。



(28)

上記反応式（28）で得た化合物 2.09 g、3-（4-オクタデシルオキシフェニル）プロピオン酸 2.90 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 1.06 g 及び 1-〔3-（ジメチルアミノ）プロピル〕-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.01 g の混合物に N,N-ジメチルホルムアミド 25 ml を加え、80℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝20：1にて溶出）にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物2（融点：90～92℃）3.45 gを得た（下記反応式（29））。

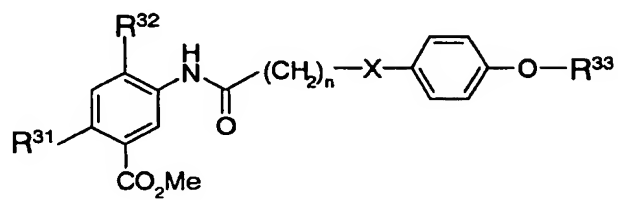


化合物 2

(29)

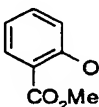
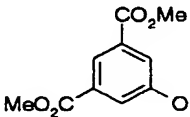
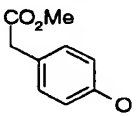
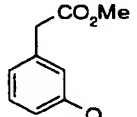
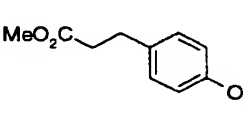
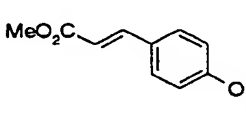
[実施例 3]

実施例 1 及び実施例 2 と同様の操作により、一般式 (30) で表され、 R^{31} ~ R^{33} 、 n 及び X が表 1 又は表 2 に示す構造の化合物 3 ~ 化合物 14 を得た。これらの化合物の融点も併せて表 1 又は表 2 に示す。



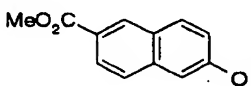
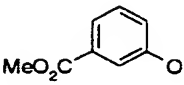
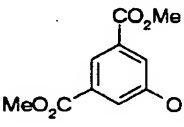
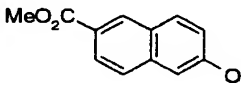
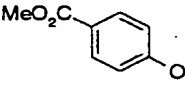
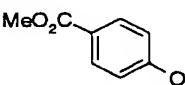
(30)

表 1

	R^{31}	R^{32}	n	X	R^{33}	融点(°C)
化合物 3		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	51-53
化合物 4		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	144.5-146
化合物 5		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	71-73
化合物 6		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	106-110
化合物 7		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	96-98
化合物 8		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	111-113

X=「—」は単結合を示す。

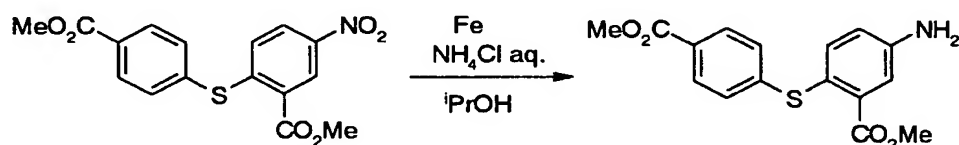
表 2

	R^{31}	R^{32}	n	X	R^{33}	融点(°C)
化合物 9		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	116-118
化合物 10	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	96-98
化合物 11	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	90.5-91.5
化合物 12	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	101-104
化合物 13		H	1	—	$C_{18}H_{37}$	114-115
化合物 14		H	3	O	$C_{16}H_{33}$	94-96

X=「—」は単結合を示す。

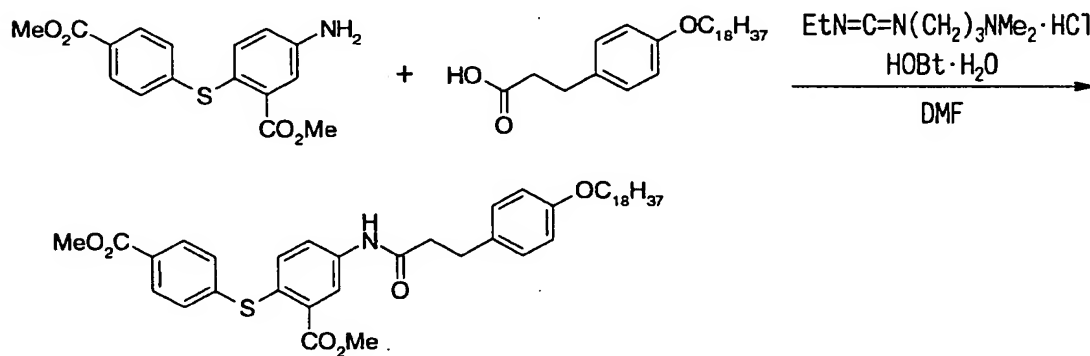
[実施例 4]

実施例 1 の反応式 (24) と同様の操作により得られた 2-(4-メトキシカルボニルフェニルチオ)-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 1.09 g 及び鉄粉 1.75 g の混合物にイソプロピルアルコール 3 ml 及び塩化アンモニウム水溶液 (塩化アンモニウム 0.05 g、水 0.95 ml) を加え、85℃にて10分間撹拌した。反応混合物にクロロホルムを加えてセライトにてろ過、引き続きクロロホルムにて洗浄した。ろ液及び洗液を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して、5-アミノ-2-(4-メトキシカルボニルフェニルチオ)安息香酸メチルエステル (黄色粘性物質) 0.996 g を得た (下記反応式 (31))。



(31)

実施例 1 の反応式 (26) と同様の操作により、上記反応式 (31) で得た化合物から化合物 15 (融点: 115~117℃) を得た (下記反応式 (32))。

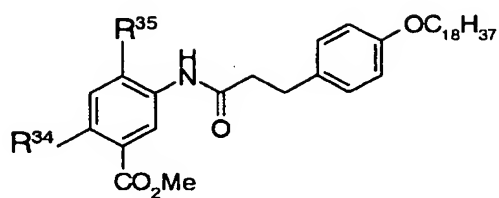


化合物 15

(32)

[実施例 5]

実施例 4 と同様の操作により、一般式 (33) で表され、 R^{34} 及び R^{35} が表 3 に示す構造の化合物 16 ～化合物 18 を得た。これらの化合物の融点も併せて表 3 に示す。



(33)

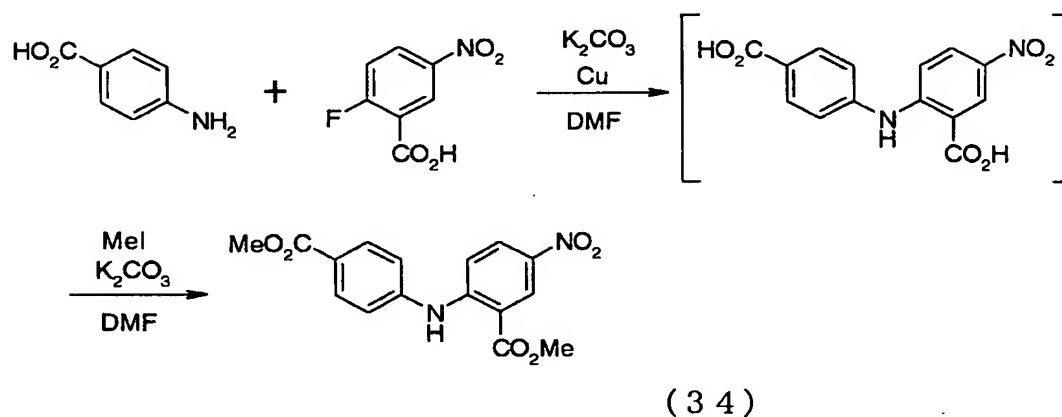
表 3

	R^{34}	R^{35}	融点(°C)
化合物 16		H	89-91
化合物 17	H		117-119
化合物 18		H	105-107

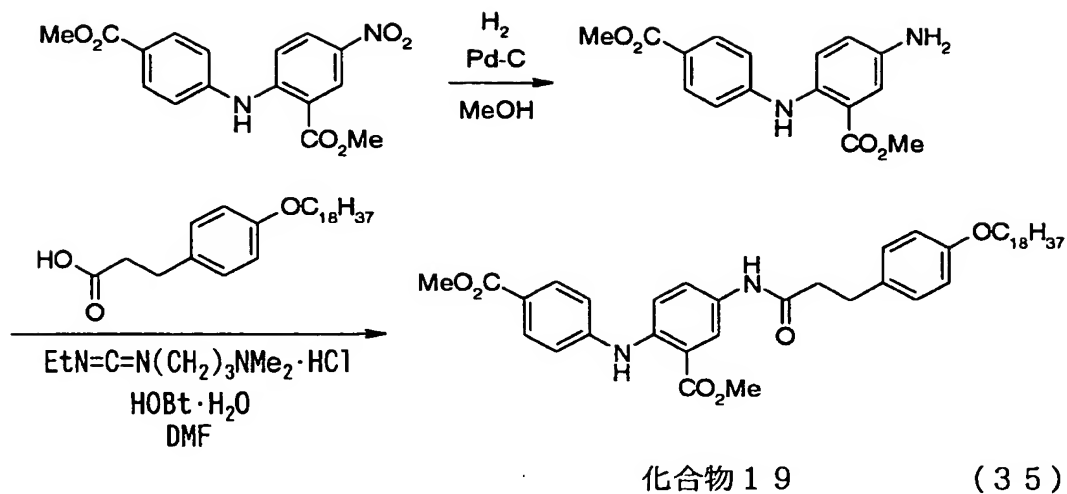
[実施例 6]

4-アミノ安息香酸 11.4 g 及び 2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 15.4 g を N, N-ジメチルホルムアミド 500 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 22.9 g 及び銅粉末 0.462 g を加え、100℃にて1時間、120℃にて3時間、140℃にて8時間撹拌した。反応液に水及び塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ取して粗生成物 20.6 g を得た。

上記粗生成物 20.6 g を N, N-ジメチルホルムアミド 500 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 14.1 g 及びヨウ化メチル 19.3 g を加え、室温にて2時間撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄して無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物を酢酸エチルに懸濁後、ろ過して5-ニトロ-2, 4'-イミノニ安息香酸ジメチルエステル（融点：205～206℃）13.5 g を得た（下記反応式（34））。



実施例 1 の反応式（25）及び反応式（26）と同様の操作により、上記反応式（34）で得た化合物から化合物 19（融点：128～130℃）を得た（下記反応式（35））。



[実施例 7]

実施例 6 と同様の操作により、一般式 (36) で表され、 R^{36} が表 4 に示す構造の化合物 20 及び化合物 21 を得た。これらの化合物の融点も併せて表 4 に示す。

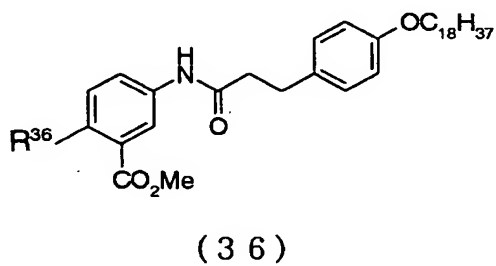
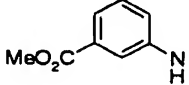
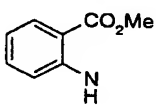
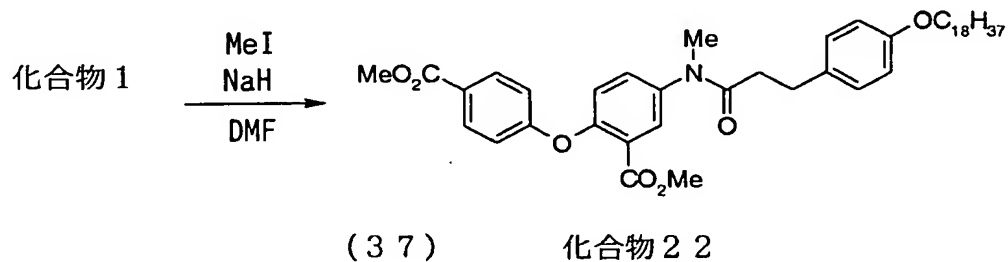


表 4

	R ³⁶	融点(°C)
化合物 20		115-117
化合物 21		119-121

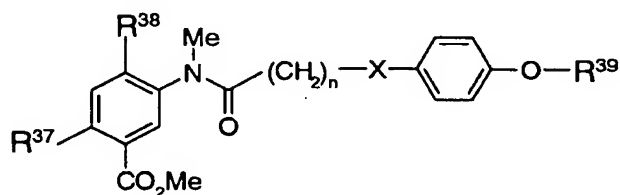
[実施例 8]

524 mgの化合物 1 をN，N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した溶液に油性水素化ナトリウム（60％） 45 mg、引き続きヨウ化メチル 211 mg を加え、室温にて90分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：2にて溶出）にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物 22（融点：60～62℃）330 mgを得た（下記反応式（37））。



[実施例 9]

化合物 3、化合物 10、化合物 14 及び化合物 19 を用いて実施例 8 と同様の操作を行い、一般式 (38) で表され、 $R^{37} \sim R^{39}$ 、 n 及び X が表 5 に示す構造の化合物 23～化合物 26 を得た。これらの化合物の融点も併せて表 5 に示す。



(38)

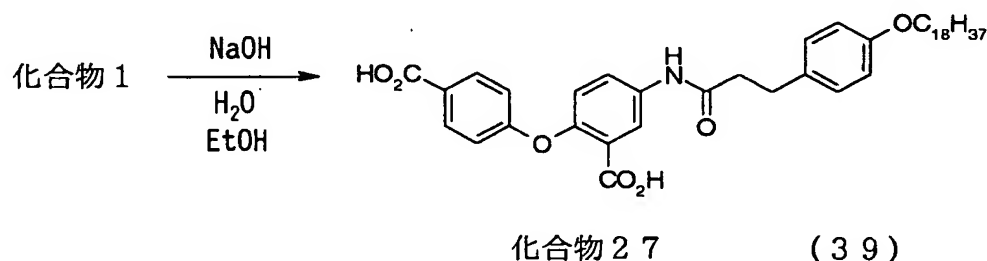
表 5

	R^{37}	R^{38}	n	X	R^{39}	融点(°C)
化合物 23		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	33-34
化合物 24	H		2	—	$C_{18}H_{37}$	77-79
化合物 25		H	3	O	$C_{16}H_{33}$	78-80
化合物 26		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	73-75

$X = \text{「—」}$ は単結合を示す。

[实施例 10]

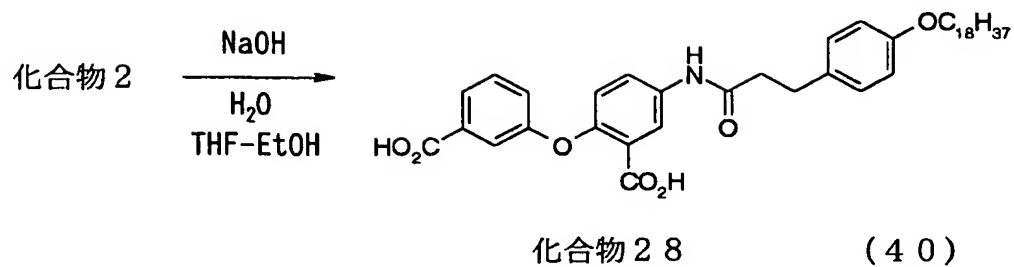
4.17 gの化合物 1 をエタノール 40 mlに懸濁させた混合物に、水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 2.38 g、水 40 ml）を加えて80℃にて3.5時間攪拌した。反応液に5%塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過後、水にて洗浄した。得られた固体を50～70℃にて減圧乾燥し、化合物 27（融点：213～215℃） 3.64 g を得た（下記反応式（39））。



ここで得られた化合物 27 の示差熱分析の結果、95℃にて融解を伴わない吸熱ピークが観察され、170℃にて融解を伴わない吸熱ピークが観察され、210℃にて融解に伴う吸熱ピークが観察された。上記実施例で得られた化合物 27 の 25℃、120℃及び 185℃における粉末 X 線回折パターンが異なることから、化合物 27 には 3 つの結晶多形が存在することが確認された。

〔实施例 11〕

6.40 gの化合物2をテトラヒドロフラン（THF） 60 ml 及びエタノール 60 mlに懸濁させた混合物に、水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 3.69 g、水 60 ml）を加えて60℃にて1.5時間攪拌した。反応液に10%塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過後、水にて洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、化合物28（融点：201～205℃） 6.00 gを得た（下記反応式（40））。



[実施例 12]

化合物 3～化合物 26 を用いて実施例 10 及び実施例 11 と同様の操作を行い、一般式 (41) で表され、 $R^{40} \sim R^{43}$ 、 n 及び X が表 6 ないし表 8 に示す構造の化合物 29～化合物 52 を得た。これらの化合物の融点も併せて表 6 ないし表 8 に示す。

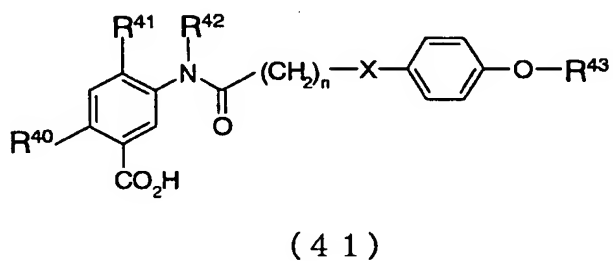
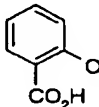
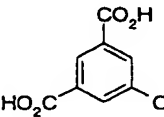
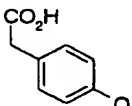
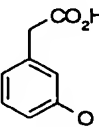
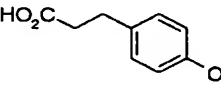
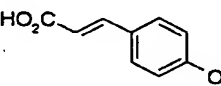
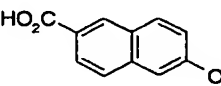
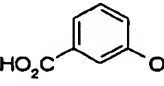
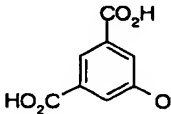
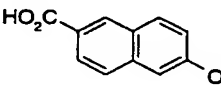
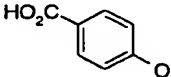
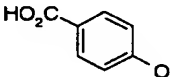
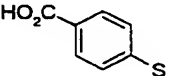
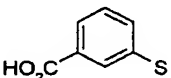
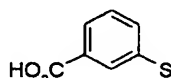
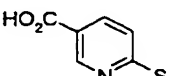


表 6

	R^{40}	R^{41}	R^{42}	n	X	R^{43}	融点(°C)
化合物 29		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	184-186
化合物 30		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	248-254
化合物 31		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	170-173
化合物 32		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	163-167
化合物 33		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	156-160
化合物 34		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	200-208
化合物 35		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	215-225
化合物 36	H		H	2	—	$C_{18}H_{37}$	212-216

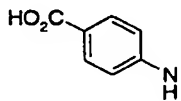
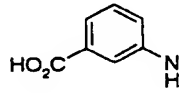
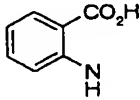
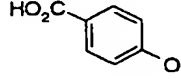
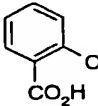
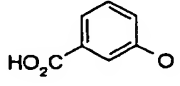
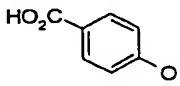
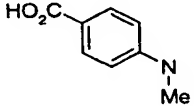
X=「—」は単結合を示す。

表 7

	R ⁴⁰	R ⁴¹	R ⁴²	n	X	R ⁴³	融点(°C)
化合物 37	H		H	2	—	C ₁₈ H ₃₇	289–291
化合物 38	H		H	2	—	C ₁₈ H ₃₇	214–219
化合物 39		H	H	1	—	C ₁₈ H ₃₇	212–217
化合物 40		H	H	3	O	C ₁₆ H ₃₃	200–205
化合物 41		H	H	2	—	C ₁₈ H ₃₇	198–203
化合物 42		H	H	2	—	C ₁₈ H ₃₇	194–198
化合物 43	H		H	2	—	C ₁₈ H ₃₇	246–248
化合物 44		H	H	2	—	C ₁₈ H ₃₇	221–223

X=「—」は単結合を示す。

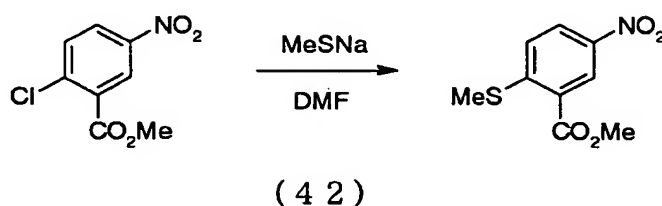
表 8

	R^{40}	R^{41}	R^{42}	n	X	R^{43}	融点(°C)
化合物 45		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	230-235
化合物 46		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	235-240
化合物 47		H	H	2	—	$C_{18}H_{37}$	247-252
化合物 48		H	Me	2	—	$C_{18}H_{37}$	96-99
化合物 49		H	Me	2	—	$C_{18}H_{37}$	56-61
化合物 50	H		Me	2	—	$C_{18}H_{37}$	125-130
化合物 51		H	Me	3	O	$C_{16}H_{33}$	127-129
化合物 52		H	Me	2	—	$C_{18}H_{37}$	172-177

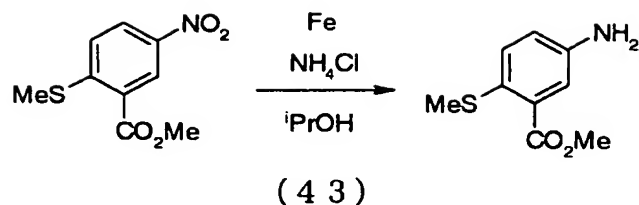
X=「—」は単結合を示す。

[実施例 13]

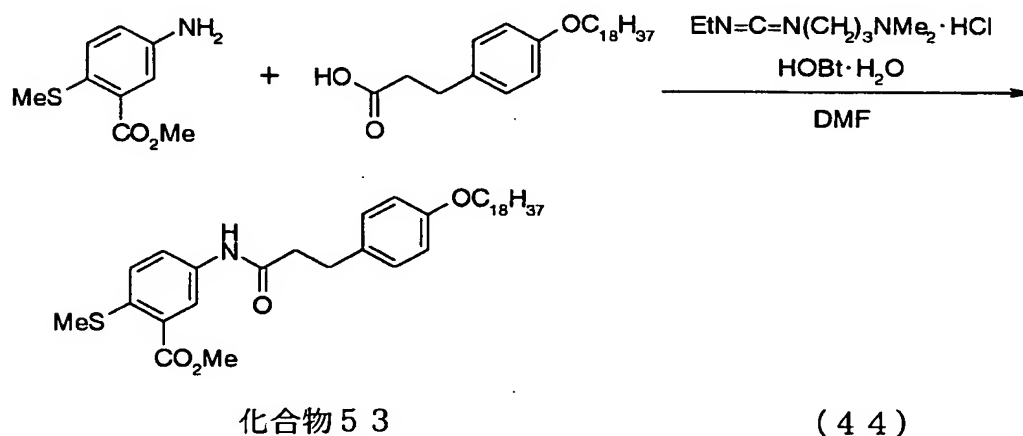
2-クロロ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル 10.02 g をN, N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解した溶液に氷冷下、15%メチルメルカプタンナトリウム塩水溶液 23.92 g を滴下し、30分攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物を酢酸エチルーヘキサンにて再結晶し、2-メチルチオ-5-ニトロ安息香酸メチルエステル（融点：126.5～127.5℃）8.76 g を得た（下記反応式（42））。



上記反応式（42）で得た化合物 8.71 g 及び鉄粉 21.41 g の混合物にイソプロピルアルコール 20 ml 及び塩化アンモニウム水溶液（塩化アンモニウム 0.62 g、水 11.5 ml）を加え、85℃にて10分間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加えてセライトにてろ過、引き続きクロロホルムにて洗浄した。ろ液及び洗液を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物を酢酸エチルーヘキサンにて再結晶し、5-アミノ-2-メチルチオ安息香酸メチルエステル（融点：96～98℃）7.38 g を得た（下記反応式（43））。



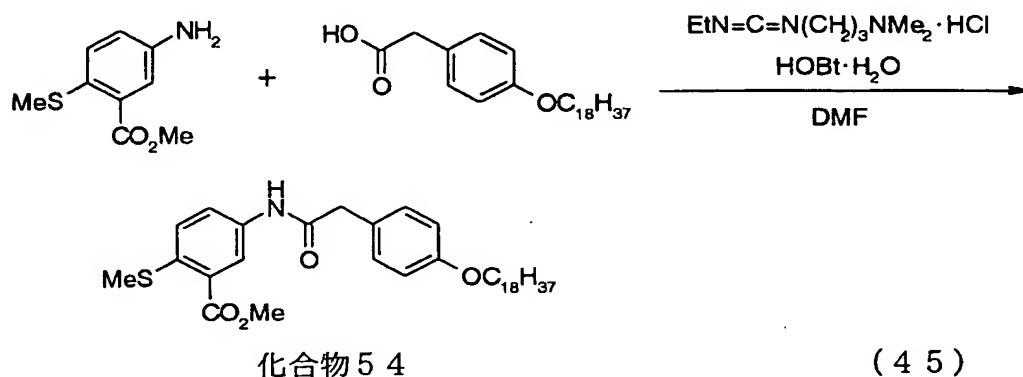
上記反応式 (4 3) で得た化合物 2.00 g 、 3 - (4 - オクタデシルオキシフェニル) プロピオン酸 4.24 g 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 2.06 g 及び 1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 3.89 g の混合物に N , N - ジメチルホルムアミド 200 ml を加え、 8 0 ° C にて 7 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を水及び飽和食塩水にて順次洗浄して無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をメタノールにて再結晶し、化合物 5 3 (融点 : 1 1 5 ~ 1 2 0 ° C) 3.87 g を得た (下記反応式 (4 4)) 。



[実施例 1 4]

上記反応式 (4 3) で得た化合物 1.50 g 及び 4 - オクタデシルオキシフェニル酢酸 3.08 g を N , N - ジメチルホルムアミド 70 ml に溶解した溶液に 1 - ヒ

ドロキシベンゾトリアゾール水和物 1.23 g 及び 1-〔3-(ジメチルアミノ)プロピル〕-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 2.92 g を加え、80℃にて2.5時間攪拌した。反応液を氷水に注いで析出した固体をろ取して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル：ヘキサン＝8：1：1にて溶出）にて精製後、クロロホルム-メタノールにて再結晶し、化合物54（融点：121～123℃）2.59 g を得た（下記反応式（45））。



[実施例 15]

実施例 13と同様の操作により、一般式（46）で表され、 $R^{44} \sim R^{48}$ 、 n 及び X が、表9ないし表11に示す構造の化合物55～化合物89を得た。それらの融点も表9ないし表11に併せて示す。

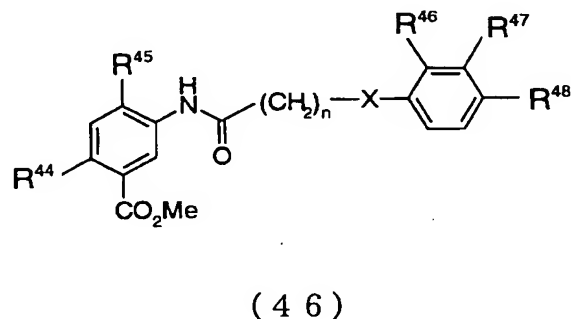
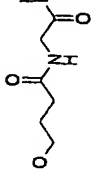
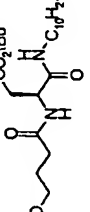


表9

	R ⁴⁴	R ⁴⁵	n	X	R ⁴⁶	R ⁴⁷	R ⁴⁸	融点(°C)
化合物 55	MeS	H	2	—	H	H	OC ₂₀ H ₄₁	112-114
化合物 56	MeS	H	2	—	H	H	OC ₂₂ H ₄₅	115-117
化合物 57	MeS	H	2	—	H	OMe	OC ₁₈ H ₃₇	113-115
化合物 58	MeS	H	2	—	H	H	NHCOC ₁₇ H ₃₅	162-166
化合物 59	MeS	H	2	—	H	H	O(CH ₂) ₃ CO ₂ Me	132-136
化合物 60	MeS	H	2	—	H	H	O(CH ₂) ₅ CO ₂ Et	110-113
化合物 61	MeS	H	2	—	H	H	O(CH ₂) ₇ CO ₂ Me	112-115
化合物 62	MeS	H	2	—	H	H	O(CH ₂) ₉ CO ₂ Me	106-109
化合物 63	MeS	H	2	—	H	H	O(CH ₂) ₁₁ CO ₂ Me	108-110
化合物 64	MeS	H	2	—	H	H		154-157
化合物 65	MeS	H	2	—	H	H		138-158


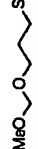
X=「—」は単結合を示す。

表10

	R ⁴⁴	R ⁴⁵	n	X	R ⁴⁶	R ⁴⁷	R ⁴⁸	融点(°C)
化合物 66	MeS	H	1	—	H	H	OC ₁₆ H ₃₃	114-115
化合物 67	MeS	H	1	—	H	H	OC ₁₄ H ₂₉	110-112
化合物 68	MeS	H	1	—		H	OC ₁₂ H ₂₅	107-109
化合物 69	MeS	H	1	—	H	H	NHCOC ₁₇ H ₃₅	162-165
化合物 70	MeS	H	1	—	H	NHCOC ₁₇ H ₃₅	H	160-163
化合物 71	MeS	H	1	—	NHCOC ₁₇ H ₃₅	H	H	174-176
化合物 72	MeS	H	1	O	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	88-90
化合物 73	MeS	H	3	O	H	H	OC ₁₆ H ₃₃	109-111
化合物 74	MeS	H	5	O	H	H	OC ₁₄ H ₂₉	121-123
化合物 75	MeS	H	7	O	H	H	OC ₁₂ H ₂₅	110-115
化合物 76	MeS	H	9	O	H	H	OC ₁₀ H ₂₁	96-97
化合物 77	MeS	H	11	O	H	H	OC ₈ H ₁₇	102-105
化合物 78	MeS	H	3	O	CO ₂ Me	H	OC ₁₆ H ₃₃	105-107
化合物 79	MeS	H	5	O	CO ₂ Me	H	OC ₁₄ H ₂₉	83-85
化合物 80	MeS	H	7	O	CO ₂ Me	H	OC ₁₂ H ₂₅	83-86

X=「—」は単結合を示す。

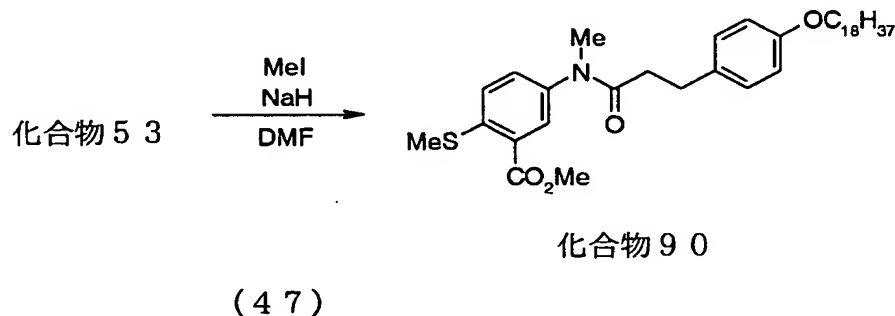
表11

	R ⁴⁴	R ⁴⁵	n	X	R ⁴⁶	R ⁴⁷	R ⁴⁸	融点(°C)
化合物 81	MeS	H	0	CH=CH	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	113-115
化合物 82	EtS	H	1	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	108-110
化合物 83	PrS	H	1	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	100-101.5
化合物 84		H	1	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	93.5-97.5
化合物 85		H	1	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	79.5-80.5
化合物 86	H	MeS	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	103-105
化合物 87	H	EtS	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	93-97
化合物 88	H	PrS	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	89-90
化合物 89	H	PhCH ₂ S	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	97-99

X=「—」は単結合を示す。

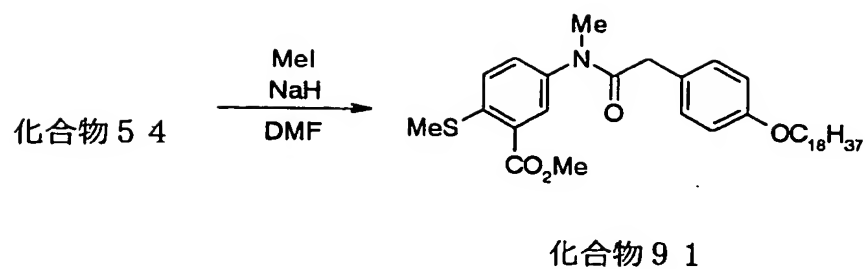
[実施例 16]

1.20 g の化合物 53 を N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml に溶解した溶液に氷冷下、ヨウ化メチル 250 μ l 及び油性水素化ナトリウム (60%) 120 mg を加えて室温にて 2 時間攪拌した。さらにヨウ化メチル 500 μ l 及び油性水素化ナトリウム (60%) 120 mg を加えて室温にて 3.5 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム=1：1：1 にて溶出) にて精製し、化合物 90 (融点：65.5～66.5℃) 867 mg を得た (下記反応式 (47))。



[実施例 17]

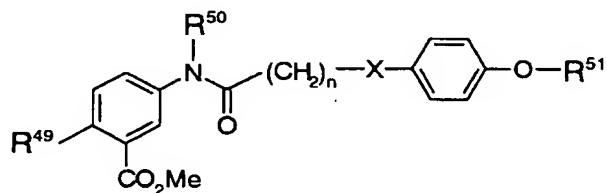
6.60 g の化合物 54 を N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解した溶液にヨウ化メチル 1.5 ml 及び油性水素化ナトリウム (60%) 678 mg を加えて室温にて 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1 にて溶出) にて精製し、化合物 91 (融点：60～69℃) 5.29 g を得た (下記反応式 (48))。



(4 8)


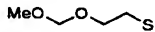
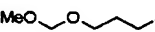
[実施例 1 8]

それぞれ対応する試薬を用いて実施例 1 6 又は実施例 1 7 と同様の操作を行い、化合物 5 3 を原料として、一般式 (4 9) で表され、 $R^{49} \sim R^{51}$ 、 n 及び X が表 1 2 に示す構造の化合物 9 2 ~ 9 5 を得た。また、化合物 7 3、化合物 8 1 ~ 化合物 8 5 を原料として用いて実施例 1 6 又は実施例 1 7 と同様の操作を行い、一般式 (4 9) で表され、 $R^{49} \sim R^{51}$ 、 n 及び X が表 1 2 に示す構造の化合物 9 6 ~ 化合物 1 0 1 を得た。これらの化合物の融点も表 1 2 に併せて示す。



(4 9)

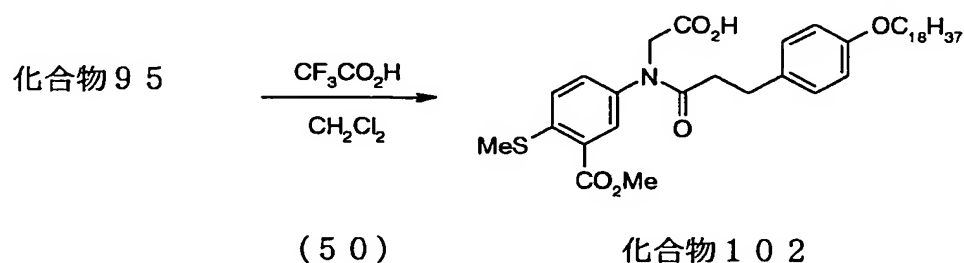
表 1 2

	R ⁴⁹	R ⁵⁰	n	X	R ⁵¹	融点(°C)
化合物 92	MeS	Et	2	—	C ₁₈ H ₃₇	48-51
化合物 93	MeS	CH ₂ — 	2	—	C ₁₈ H ₃₇	52-53
化合物 94	MeS	CH ₂ Ph	2	—	C ₁₈ H ₃₇	80-82
化合物 95	MeS	CH ₂ CO ₂ ^t Bu	2	—	C ₁₈ H ₃₇	55-57
化合物 96	MeS	Me	3	O	C ₁₆ H ₃₃	79-81
化合物 97	MeS	Me	0	CH=CH	C ₁₈ H ₃₇	103-106
化合物 98	EtS	Me	1	—	C ₁₈ H ₃₇	50-51.5
化合物 99	PrS	Me	1	—	C ₁₈ H ₃₇	57-58
化合物 100	MeO—  S	Me	1	—	C ₁₈ H ₃₇	70-74.5
化合物 101	MeO—  S	Me	1	—	C ₁₈ H ₃₇	48.5-50.5

X=「—」は単結合を示す。

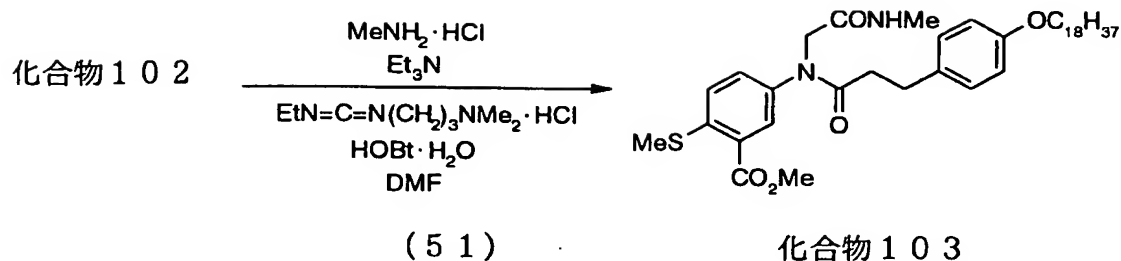
[実施例 19]

777 mg の化合物 95 を塩化メチレン 5 ml に溶解した溶液にトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝3：2にて溶出）にて精製し、化合物 102（融点：102～106℃）750 mg を得た（下記反応式（50））。



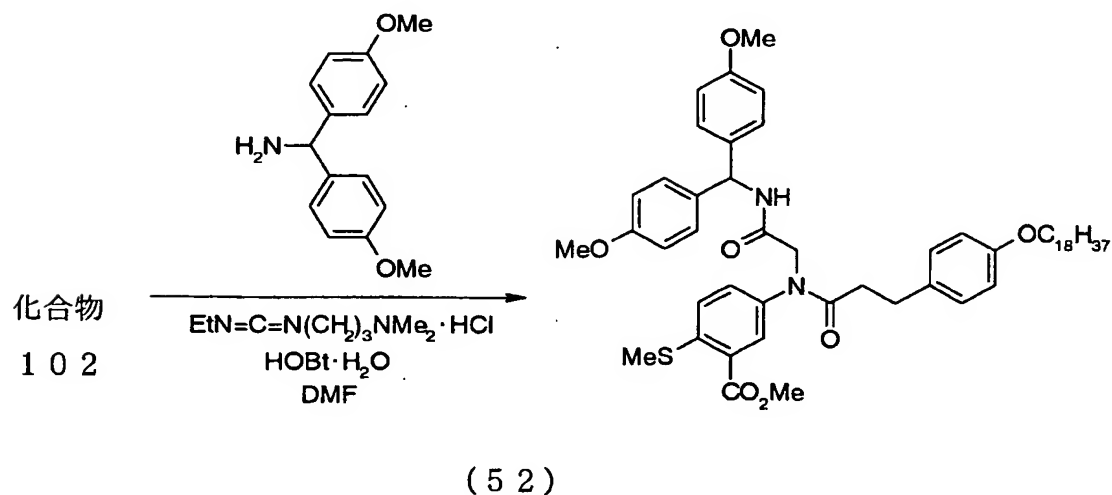
[実施例 20]

200 mg の化合物 102 を N, N-ジメチルホルムアミド 1.0 ml に溶解した溶液に、メチルアミン塩酸塩 60 mg 及びトリエチルアミン 50 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml に溶解した溶液を加え、引き続き 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 82 mg 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 117 mg を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝4：1にて溶出）にて精製し、化合物 103（融点：119～121℃）135 mg を得た（下記反応式（51））。

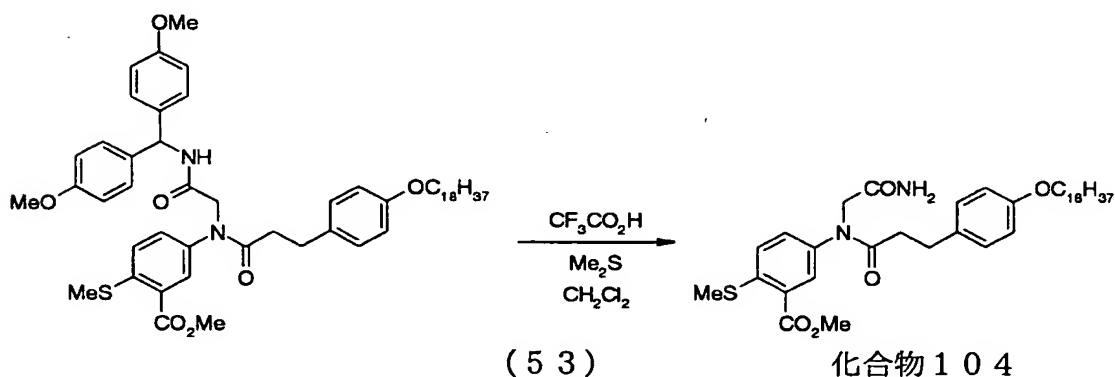


[実施例 21]

900 mg の化合物 102 を N, N-ジメチルホルムアミド 25 ml に溶解した溶液に 1, 1-ジ (p-アニシル) メチルアミン 351 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 278 mg 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 526 mg を加えて 80℃にて 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル=3：1にて溶出) にて精製し、1, 1-ジ (p-アニシル) メチルアミド化合物 (融点：127～129℃) 808 mg を得た (下記反応式 (52))。

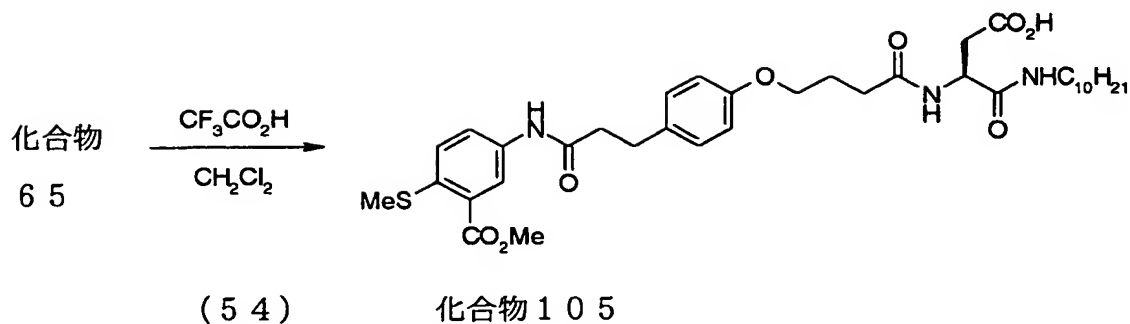


式(52)で得た化合物 498 mg を塩化メチレン 10 ml に溶解した溶液にジメチルスルフィド 1.3 ml 及びトリフルオロ酢酸 8 ml を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：酢酸エチル=1：9にて溶出)にて精製し、化合物104(融点：113～116℃) 367 mg を得た(下記反応式(53))。



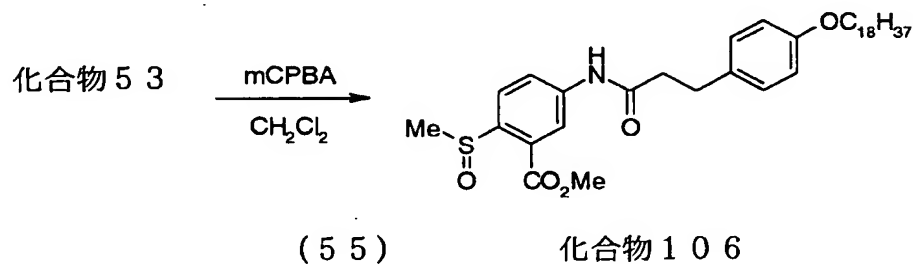
[実施例22]

383 mg の化合物65を塩化メチレン 5 ml に溶解した溶液にトリフルオロ酢酸 5 ml を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=5：1にて溶出)にて精製後、メタノールにて再結晶して化合物105(融点：165～167℃) 302 mg を得た(下記反応式(54))。



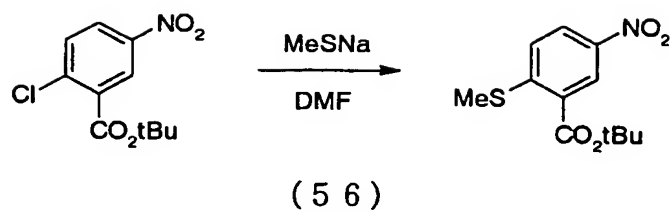
[実施例 23]

800 mg の化合物 53 を塩化メチレン 50 ml に懸濁させた混合物にメタクロロ過安息香酸 (mCPBA) 290 mg を加えて室温にて 1 時間攪拌した。さらにメタクロロ過安息香酸 33 mg を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1 にて溶出) にて精製し、化合物 106 (融点 : 65 ~ 67 °C) 697 mg を得た (下記反応式 (55))。

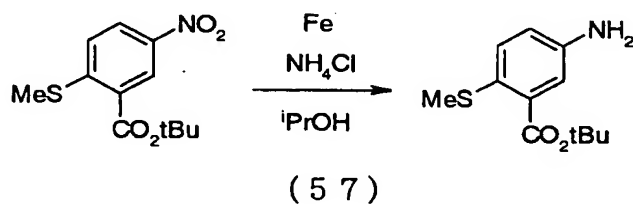


[実施例 24]

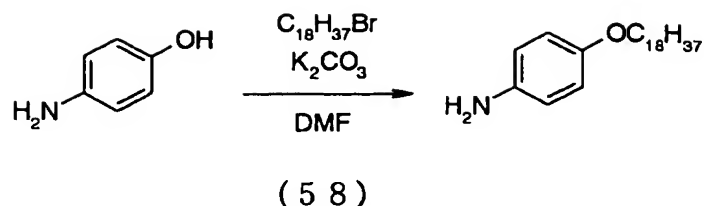
2-クロロ-5-ニトロ安息香酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例 13 の反応式 (42) で述べた方法と同様の操作を行い、2-メチルチオ-5-ニトロ安息香酸 t-ブチルエステル (融点 : 112 ~ 113 °C) を得た (下記反応式 (56))。



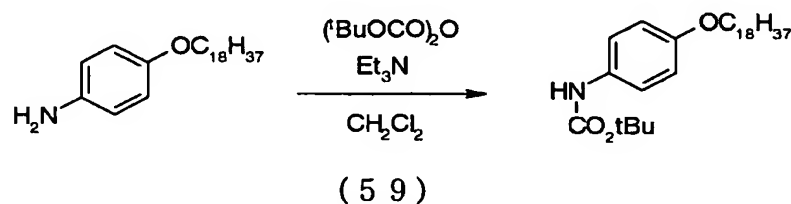
上記反応式 (5 6) で得た化合物を用いて、実施例 1 3 の反応式 (4 3) で述べた方法と同様の操作を行い、5-アミノ-2-メチルチオ安息香酸-tert-ブチルエステル (融点: 76~78℃) を得た (下記反応式 (5 7))。



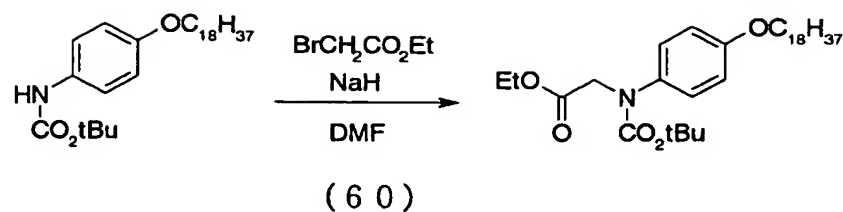
4-アミノフェノール 15.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解した溶液に無水炭酸カリウム 28.5 g を加えた後、80℃にて1-ブromoオクタデカン 46.0 g を加え、80℃にて3.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄して無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル: クロロホルム = 5 : 1 : 1 ~ 1 : 1 : 1 にて溶出) にて精製後、クロロホルム-メタノールにて再結晶し、4-オクタデシルオキシアニリン (融点: 95~97℃) 20.28 g を得た (下記反応式 (5 8))。



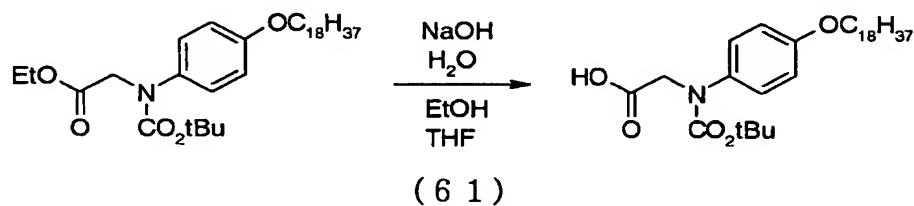
上記反応式 (5 8) で得た化合物 15.0 g を塩化メチレン 500 ml に溶解した溶液にトリエチルアミン 8.4 g 及び二炭酸ジ-*t*-ブチル 11.8 g を加え、室温にて 15.5 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : クロロホルム = 3 : 1 : 1 にて溶出) にて精製し、*N*-*t*-ブトキシカルボニル-4-オクタデシルオキシアニリン (融点 : 66 ~ 67 °C) 12.53 g を得た (下記反応式 (5 9))。



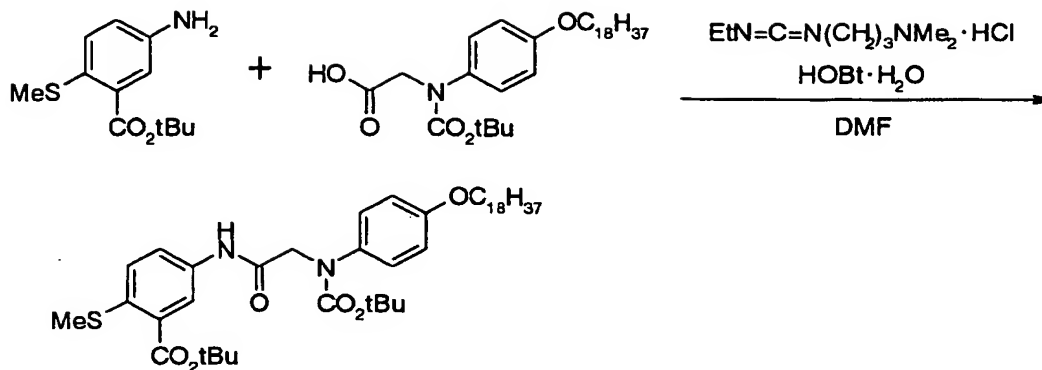
上記反応式 (5 9) で得た化合物 500 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解した溶液に油性水素化ナトリウム (60%) 70 mg を加えて室温にて 10 分間攪拌後、プロモ酢酸エチルエステル 370 mg を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル : クロロホルム = 4 : 1 : 1 にて溶出) にて精製し、*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-(4-オクタデシルオキシフェニル)グリシンエチルエステル (淡褐色粘性物質) 471 mg を得た (下記反応式 (6 0))。



上記反応式 (6 0) で得た化合物 200 mg をテトラヒドロフラン 2 ml 及びエタノール 2 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム 92 mg、水 2 ml) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。氷水浴にて冷却しながら、反応液に希塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去して N-tert-butyl-N-(4-octadecyloxyphenyl)glycine (融点: 89~92.5℃) 170 mg を得た (下記反応式 (6 1))。



上記反応式 (5 7) で得た化合物及び上記反応式 (6 1) で得た化合物を用いて、実施例 13 の反応式 (4 4) 又は実施例 14 と同様の操作を行い、化合物 107 (淡黄色粘性物質) を得た (下記反応式 (6 2))。

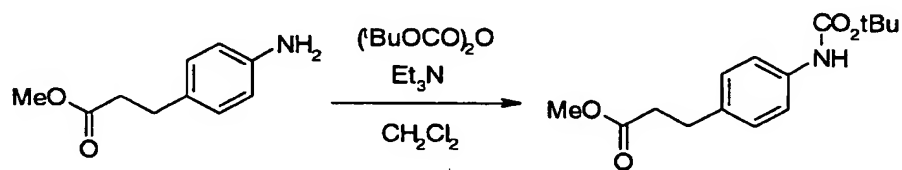


化合物 107

(6 2)

[実施例 25]

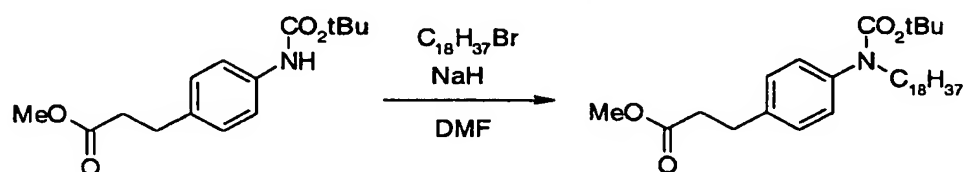
3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸メチルエステルを用いて、実施例 24 の反応式 (59) で述べた方法と同様の操作を行い、3-[4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]プロピオン酸メチルエステル (融点: 72~73.5°C) を得た (下記反応式 (63))。



(6 3)

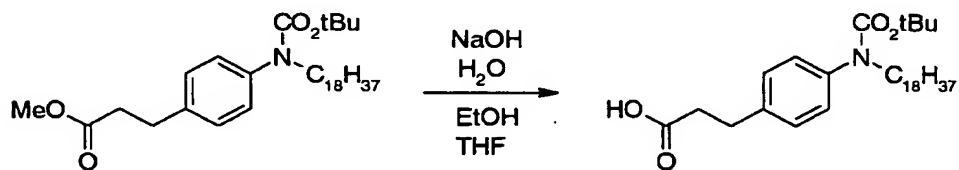
上記反応式 (63) で得た化合物 2.03 g を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した溶液に油性水素化ナトリウム (60%) 436 mg 及び 1-ブロモオクタデカン 2.67 g を室温にて加え、40°Cにて3.5時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム＝４：１：１にて溶出）にて精製し、３－〔４－（Ｎ－オクタデシル－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕プロピオン酸メチルエステル（無色粘性物質）１．５９ｇを得た（下記反応式（６４））。



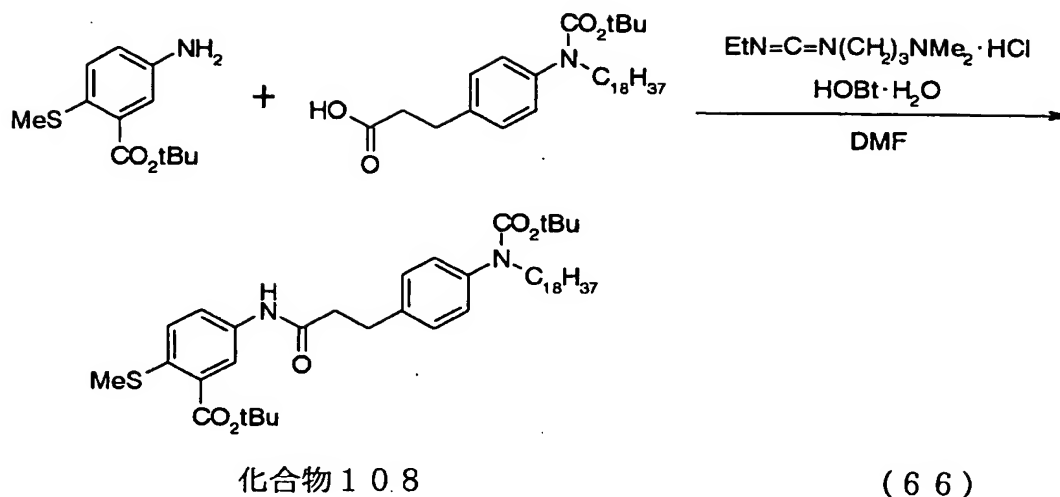
(6 4)

上記反応式（６４）で得た化合物を用いて、実施例２４の反応式（６１）で述べた方法と同様の操作を行い、３－〔４－（Ｎ－オクタデシル－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）フェニル〕プロピオン酸（融点：４６～４８℃）を得た（下記反応式（６５））。



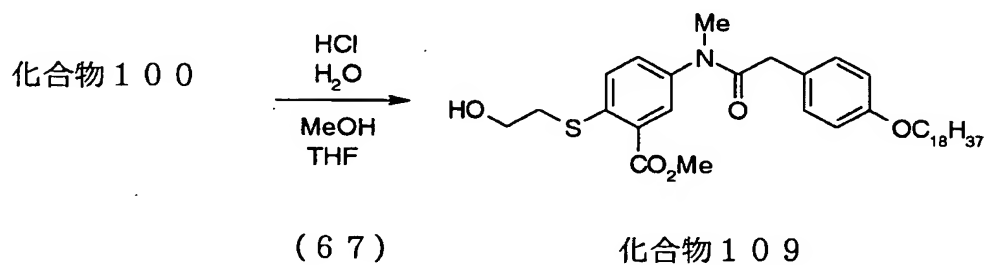
(6 5)

実施例２４の反応式（５７）で得た化合物及び上記反応式（６５）で得た化合物を用いて、実施例１３の反応式（４４）又は実施例１４と同様の操作を行い、化合物１０８（淡黄色粘性物質）を得た（下記反応式（６６））。



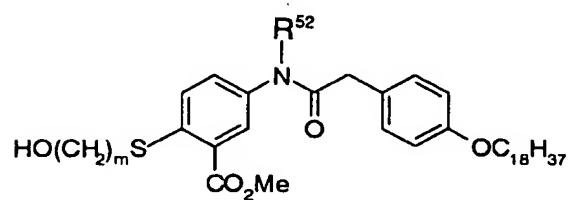
[实施例 26]

1.69 g の化合物 100 をテトラヒドロフラン 15 ml 及びメタノール 5 ml に溶解した溶液に 4 M 塩酸 2 ml を加え、50℃にて 22.5 時間攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムにて抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム＝1：2：2、1：3：1 及びヘキサン：酢酸エチル＝1：4 にて順次溶出）にて精製し、化合物 109（融点：92.5～94℃）1.27 g を得た（下記反応式（67））。



[实施例 27]

化合物 101、化合物 84 及び化合物 85 を用いて、実施例 26 と同様の操作を行い、一般式 (68) で表され、 R^{52} 及び m が表 13 に示す構造の化合物 110 ～ 化合物 112 を得た。これらの化合物の融点も併せて表 13 に示す。



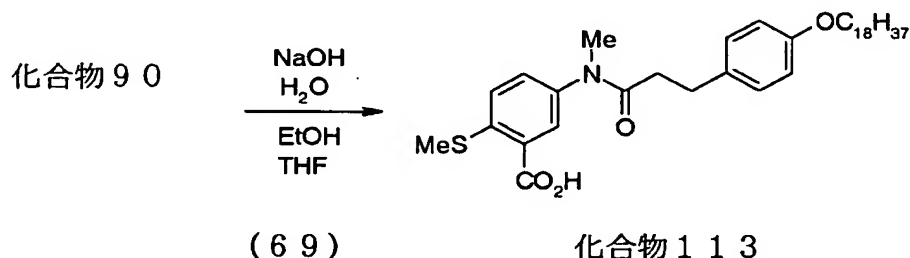
(68)

表 13

	m	R^{52}	融点(°C)
化合物 110	3	Me	38.5-40
化合物 111	2	H	66-70
化合物 112	3	H	101-110

[実施例 28]

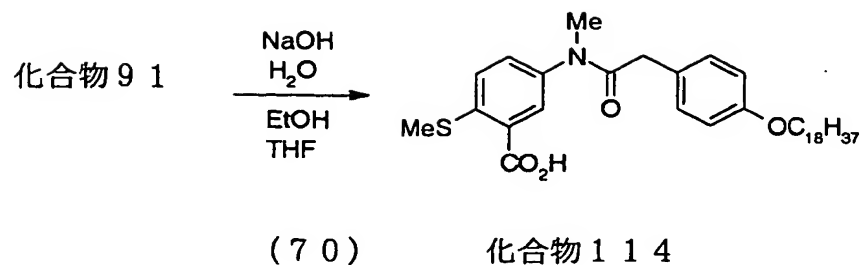
850 mg の化合物 90 をテトラヒドロフラン 10 ml 及びエタノール 10 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 577 mg、水 10 ml）を加え、50℃にて45分攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過、引き続き水及びエタノールにて順次洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、化合物 113（融点：106～108℃）770 mg を得た（下記反応式（69））。



[実施例 29]

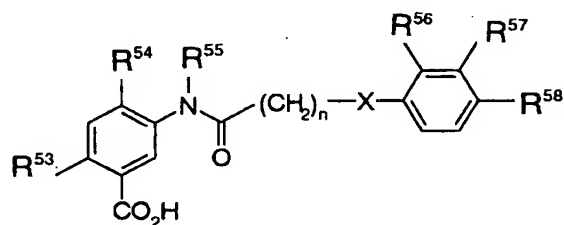
1) 5.27 g の化合物 91 をテトラヒドロフラン 50 ml 及びエタノール 50 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 3.52 g、水 50 ml）を加え、50℃にて1.5時間攪拌した。反応液に10%塩酸を加えて酸性とし、析出した固体をろ過して水にて洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、化合物 114（融点：104～106℃）4.93 g を得た。

2) 254 mg の化合物 91 をテトラヒドロフラン 3 ml 及びエタノール 3 ml に溶解した溶液に水酸化ナトリウム水溶液（水酸化ナトリウム 190 mg、水 3 ml）を加え、50℃にて5時間攪拌した。反応液に希塩酸を加えて酸性とした後、クロロホルムにて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1にて溶出）にて精製し、化合物 114（融点：49～51℃）185 mg を得た（下記反応式（70））。



[実施例 30]

化合物 53～化合物 64、化合物 66～化合物 83、化合物 86～化合物 89、化合物 92～化合物 94、化合物 96～化合物 99、化合物 102～化合物 106 及び化合物 109～化合物 110 を用いて実施例 28 及び実施例 29 と同様の操作を行い、一般式 (71) で表され、 $R^{53} \sim R^{58}$ 、 n 及び X が表 14 ないし表 17 に示す構造の化合物 115～化合物 162 を得た。これらの化合物の融点も併せて表 14 ないし表 17 に示す。




(71)

表15

	R ⁵³	R ⁵⁴	R ⁵⁵	n	X	R ⁵⁶	R ⁵⁷	R ⁵⁸	融点(°C)
化合物 127	MeS	H	H	1	—	H	H	OC ₁₆ H ₃₃	200-205
化合物 128	MeS	H	H	1	—	H	H	OC ₁₄ H ₂₉	200-204
化合物 129	MeS	H	H	1	—	H	H	OC ₁₂ H ₂₅	199-203
化合物 130	MeS	H	H	1	—	H	H	NHCOC ₁₇ H ₃₅	214-217
化合物 131	MeS	H	H	1	—	H	NHCOC ₁₇ H ₃₅	H	224-228
化合物 132	MeS	H	H	1	—	NHCOC ₁₇ H ₃₅	H	H	247-250
化合物 133	MeS	H	H	1	O	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	165-169
化合物 134	MeS	H	H	3	O	H	H	OC ₁₆ H ₃₃	197-202
化合物 135	MeS	H	H	5	O	H	H	OC ₁₄ H ₂₉	199-202
化合物 136	MeS	H	H	7	O	H	H	OC ₁₂ H ₂₅	193-196
化合物 137	MeS	H	H	9	O	H	H	OC ₁₀ H ₂₁	185-188
化合物 138	MeS	H	H	11	O	H	H	OC ₈ H ₁₇	180-185
化合物 139	MeS	H	H	3	O	CO ₂ H	H	OC ₁₆ H ₃₃	168-171
化合物 140	MeS	H	H	5	O	CO ₂ H	H	OC ₁₄ H ₂₉	169-174
化合物 141	MeS	H	H	7	O	CO ₂ H	H	OC ₁₂ H ₂₅	164-168
化合物 142	MeS	H	H	0	CH=CH	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	215-225

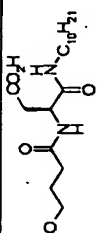

X=「—」は単結合を示す。

表 16

	R ⁵³	R ⁵⁴	R ⁵⁵	n	X	R ⁵⁶	R ⁵⁷	R ⁵⁸	融点(°C)
化合物 143	EtS	H	H	1	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	149-153
化合物 144	PrS	H	H	1	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	132-133.5
化合物 145	H	MeS	H	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	216-219
化合物 146	H	EtS	H	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	174-177
化合物 147	H	PrS	H	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	150-152
化合物 148	H	PhCH ₂ S	H	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	178-181
化合物 149	MeS	H	Et	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	108-110
化合物 150	MeS	H	CH ₂ — 	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	126-128
化合物 151	MeS	H	CH ₂ Ph	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	127-129
化合物 152	MeS	H	Me	3	O	H	H	OC ₁₆ H ₃₃	102-104
化合物 153	MeS	H	Me	0	CH=CH	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	156-157

X=「—」は単結合を示す。

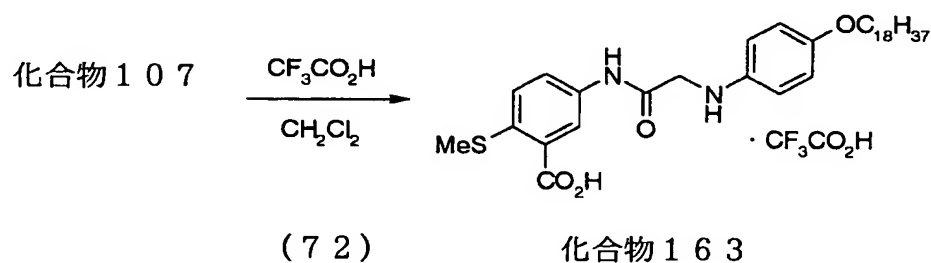
表17

	R ⁵³	R ⁵⁴	R ⁵⁵	n	X	R ⁵⁶	R ⁵⁷	R ⁵⁸	融点(°C)
化合物 154	EtS	H	Me	1	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	87-88.5
化合物 155	PrS	H	Me	1	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	76-80
化合物 156	MeS	H	CH ₂ CO ₂ H	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	154-155
化合物 157	MeS	H	CH ₂ CONHMe	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	142-145
化合物 158	MeS	H	CH ₂ CONH ₂	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	149-153
化合物 159	MeS	H	H	2	—	H	H		204-206
化合物 160		H	H	2	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	188-193
化合物 161	HO—CH ₂ —S	H	Me	1	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	114-117.5
化合物 162	HO—CH ₂ —CH ₂ —S	H	Me	1	—	H	H	OC ₁₈ H ₃₇	104.5-106.5

X=「—」は単結合を示す。

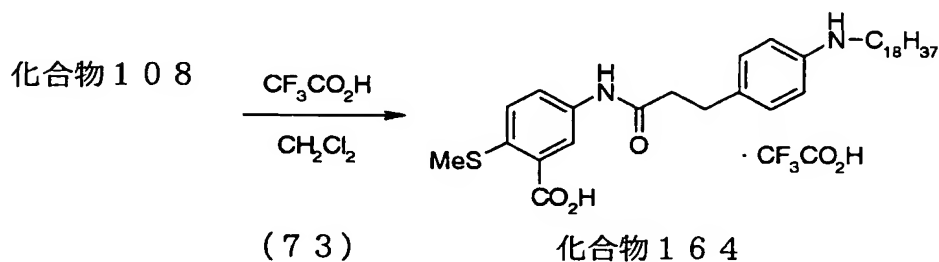
[実施例 3 1]

600 mg の化合物 1 0 7 を塩化メチレン 4 ml に溶解した溶液にトリフルオロ酢酸 2 ml を加え、室温にて 3. 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、減圧乾燥して化合物 1 6 3 (融点: 1 6 3. 5 ~ 1 6 9. 5 °C) 548 mg を得た。(下記反応式 (7 2))。



[実施例 3 2]

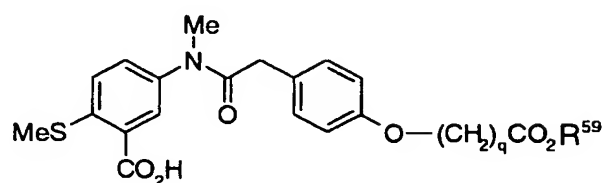
化合物 1 0 8 を用いて、実施例 3 1 と同様の操作を行い、化合物 1 6 4 (融点: 1 5 1 ~ 1 5 8 °C) を得た。(下記反応式 (7 3))。



[実施例 3 3]

実施例 2 4、実施例 2 5、実施例 1 6 及び実施例 1 7 と同様の操作により得た化合物を用いて、実施例 3 1 と同様の操作を行い、一般式 (7 4) で表され、R⁵⁹ 及び q が表 1 8 に示す構造の化合物 1 6 5 ~ 化合物 1 6 8 を得た。これらの化合物のエレクトロスプレイイオン化質量スペクトル (E S I M S) の m/z 値及

びシリカゲル薄層クロマトグラフィー（メルク社製；TLCプレートシリカゲル 60 F₂₅₄（0.25 mm）、展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝10：1）におけるR_f値も併せて表18に示す。



(74)

表18

	q	R ⁵⁹	ESIMS : m/z	R _f 値
化合物 165	3	Me	432 (MH ⁺) 454 (MNa ⁺) 430 [(M-H) ⁻]	0.35
化合物 166	4	Me	446 (MH ⁺) 468 (MNa ⁺) 444 [(M-H) ⁻]	0.35
化合物 167	4	Et	460 (MH ⁺) 482 (MNa ⁺) 458 [(M-H) ⁻]	0.35
化合物 168	6	Me	488 (MH ⁺) 510 (MNa ⁺) 486 [(M-H) ⁻]	0.35

[試験例 1]

文献 (Cell Growth & Differentiation、第 7 巻、第213頁-第221頁、1996年) 記載の方法に準拠し、以下の試験を行った。

Flt-1を強制発現させたNIH3T3細胞 (7×10^4 個/well) を 24 ウェルコラーゲンコートプレートに播種し、10% 子牛血清及び 200 μ g/ml Geneticin G418を含む Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) 中、5% 炭酸ガス雰囲気下、37°Cにて 24 時間培養した。その細胞を緩衝液 A [DMEM中に 10mM HEPES (N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid) と 0.1% BSA (bovine serum albumin) を含む] 中、4°Cにて 30 分間ブレインキュベートした。その後、培地を緩衝液 B (DMEM中に 10mM HEPES と 0.5% BSA を含む) に交換し、表 19 に示す各々の試験化合物をジメチルスルホキシドに溶解後緩衝液 B で所定の濃度に希釈して調製した試験液と [125 I]-VEGF (最終濃度を 25pM にする) を添加し、4°Cにて 90 分間結合反応を行わせた。反応終了後、細胞を氷冷した緩衝液 A にて 3 回洗浄した。引き続き、各ウェルに 0.5M NaOH 0.5ml を加え、室温にて 30 分かけて細胞を融解した。各ウェルの細胞融解物の放射活性をガンマカウンターにて測定して [125 I]-VEGF の総結合量を算出した。[125 I]-VEGF の非特異的結合を、10nM の非標識 VEGF 共存下での競合アッセイ (competition assay) により測定し、[125 I]-VEGF の総結合量との差から [125 I]-VEGF の特異的結合量を算出した。

試験化合物の結合阻害率を次の式により計算した。

結合阻害率 (%) =

$$\left[1 - \frac{\text{試験化合物添加群の } [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}}{\text{コントロール群の } [^{125}\text{I}] - \text{VEGF 特異的結合量}} \right] \times 100$$

この値から試験化合物の 50% 結合阻害濃度 (IC_{50}) を算出した。その結果を表 19 に示す。

表 1 9

	IC ₅₀ (μM)
化合物 27	0.68
化合物 28	0.71
化合物 113	0.28
化合物 114	0.42

〔試験例 2〕

KDRを強制発現させたNIH3T3細胞を用いて、表 2 0 および表 2 1 に示す各試験化合物について、上記試験例 1 と同様の方法にて試験を実施した。その結果を表 2 0 および表 2 1 に示す。

表 2 0

	IC ₅₀ (μ M)
化合物 27	0.51
化合物 28	0.42
化合物 29	1.19
化合物 31	1.23
化合物 32	0.93
化合物 33	0.26
化合物 34	0.34
化合物 35	0.20
化合物 36	1.27
化合物 38	0.71
化合物 41	0.37
化合物 42	0.45
化合物 43	0.66
化合物 44	0.91
化合物 45	0.76
化合物 46	0.40
化合物 47	0.94

表 2 1

	IC ₅₀ (μ M)		IC ₅₀ (μ M)
化合物 113	0.08	化合物 143	0.76
化合物 114	0.34	化合物 145	1.29
化合物 115	0.15	化合物 146	0.63
化合物 116	0.16	化合物 147	0.57
化合物 117	0.32	化合物 148	0.93
化合物 118	1.58	化合物 149	0.14
化合物 119	0.29	化合物 150	0.59
化合物 120	0.44	化合物 151	0.80
化合物 127	1.16	化合物 153	0.25
化合物 130	0.23	化合物 154	0.50
化合物 131	0.31	化合物 155	0.67
化合物 132	1.66	化合物 161	1.30
化合物 133	0.16	化合物 162	1.16
化合物 134	0.12	化合物 163	0.41
化合物 135	0.45	化合物 164	0.57
化合物 136	0.40		
化合物 137	0.46		
化合物 138	0.43		

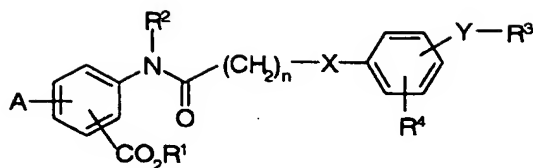
産業上の利用可能性

本発明の化合物は、VEGF依存性の血管内皮細胞増殖を阻害することによって血管新生を阻害したり、VEGFによる血管透過性亢進を抑制すると考えられる。

したがって、本発明の化合物は、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、固形腫瘍などのVEGFによって誘導される血管新生が関与する疾患の治療剤として期待される。また、本発明の化合物には、虚血再灌流障害時の脳浮腫などのVEGFによって誘導される血管透過性亢進が関与する病的症状の抑制効果が期待される。

請求の範囲

1. 下記式 (1)



(1)

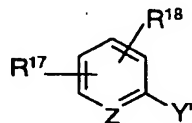
{式(1)中、 R^1 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、

R^2 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基、フェニル C_{1-3} アルキル基、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$ (ここで、 R^5 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) 又は $\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}^6)\text{R}^7$ (ここで、 R^6 及び R^7 はそれぞれ水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) で表される基であり、

R^3 は C_{8-25} アルキル基、 $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{11}$ (ここで、 p は1~20の整数、 R^{11} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) 又は $(\text{CH}_2)_3\text{CONHCH}(\text{R}^{12})\text{CONHR}^{13}$ [ここで、 R^{12} は水素原子又は $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{14}$ (ここで、 R^{14} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) で表される基であり、 R^{13} は C_{1-20} アルキル基である。] で表される基であり、

R^4 は水素原子、 OR^9 又は CO_2R^{10} (ここで、 R^9 及び R^{10} はそれぞれ水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) で表される基であり、

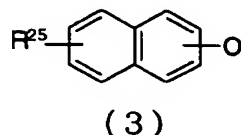
Aは $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{15}$ [ここで、 q は0、1又は2であり、 R^{15} は C_{1-6} アルキル基、フェニル C_{1-3} アルキル基又は $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{16}$ (ここで、 m は2又は3であり、 R^{16} は水素原子又はメトキシメチル基である。) で表される基である。] で表される基、下記式(2)



(2)

[式中、 R^{17} は水素原子、 CO_2R^{19} 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{20}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{21}$ 又

は $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}^{22}$ (ここで、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 及び R^{22} はそれぞれ水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) で表される基であり、 R^{18} は水素原子又は CO_2R^{23} (ここで、 R^{23} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) で表される基であり、 Y' は O 、 S 又は NR^{24} (ここで、 R^{24} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) であり、 Z は CH 又は N である。] で表される基、又は下記式 (3)



[式中、 R^{25} は水素原子又は CO_2R^{26} (ここで、 R^{26} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) で表される基である。] で表される基であり、

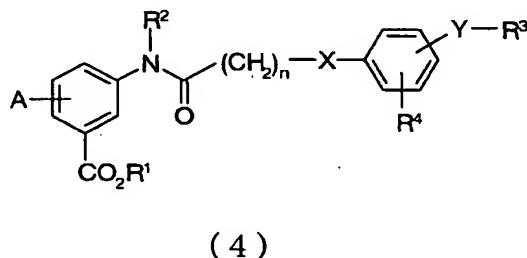
X は O 、単結合、 $\text{CH}=\text{CH}$ 又は NR^{27} (ここで、 R^{27} は水素原子又は t -ブトキシカルボニル基である。) で表される基であり、

Y は O 、 CONH 、 NHCO 又は NR^{28} (ここで、 R^{28} は水素原子又は t -ブトキシカルボニル基である。) で表される基であり、

n は 0~15 の整数である (但し、 X が $\text{CH}=\text{CH}$ でないとき、 n は 0 でない。)。} で表されるアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

2. 式 (1) において、 A が、式 (2) (式中、 R^{17} 、 R^{18} 、 Y' 及び Z は前記と同意義である。) 又は式 (3) (式中、 R^{25} は前記と同意義である。) で表される基であり、 Y が O 、 CONH 又は NR^{28} (R^{28} は前記と同意義である。) で表される基である請求項 1 記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

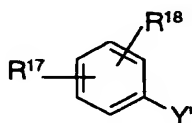
3. 上記式 (1) が下記式 (4) で示され、



式(4)において、 R^1 が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 R^3 が C_{8-25} アルキル基であり、 R^4 が水素原子であり、 A が式(2) (式中、 R^{17} 、 R^{18} 、 Y' 及び Z は前記と同意義である。)又は式(3) (式中、 R^{25} は前記と同意義である。)で表される基であり、

X が O 又は単結合であり、 Y が O であり、 n が1~11の整数である請求項2記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

4. 式(4)において、 A が下記式(5)



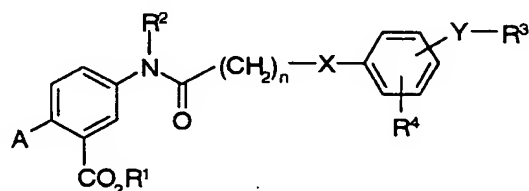
(5)

(式中、 R^{17} 、 R^{18} 及び Y' は前記と同意義である)で表される基である請求項3記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

5. 式(5)において、 R^{17} が CO_2R^{19} (ここで、 R^{19} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。)で表される基であり、 R^{18} が水素原子である請求項4記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

6. 式(4)において、 R^3 が C_{14-22} アルキル基である請求項5記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

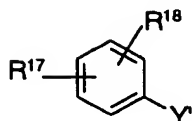
7. 式(4)が下記式(6)で示され、



(6)

式(6)において、 R^1 が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 が水素原子

又は C_{1-6} アルキル基であり、 R^3 が C_{1-8} アルキル基であり、 R^4 が水素原子であり、 A が下記式 (5)



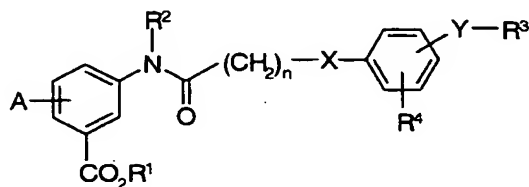
(5)

[式中、 R^{17} は CO_2R^{19} (ここで、 R^{19} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) で表される基であり、 R^{18} は水素原子であり、 Y' は O 、 S 又は NR^{24} (ここで、 R^{24} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。) で表される基である。] で表される基であり、 X が O 又は単結合であり、 Y が O であり、 n が 1 ~ 11 の整数である請求項 3 記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

8. 式 (6) において、 X が単結合であり、 n が 2 である請求項 7 記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

9. 式 (1) において、 A が $S(O)_qR^{15}$ (ここで、 q 及び R^{15} は前記と同意義である。) で表される基である請求項 1 記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

10. 式 (1) が下記式 (4) で示され、



(4)

式 (4) において、 R^1 が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-3} アルキル基、フェニル C_{1-3} アルキ

ル基、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^5$ （ここで、 R^5 は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。）で表される基又は $\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}^6)\text{R}^7$ （ここで、 R^6 及び R^7 はそれぞれ水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。）で表される基であり、

R^3 が C_{8-25} アルキル基、 $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{11}$ （ここで、 p は1～20の整数、 R^{11} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。）で表される基又は $(\text{CH}_2)_3\text{CONHCH}(\text{R}^{12})\text{CONHR}^{13}$ [ここで、 R^{12} は水素原子又は $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{14}$ （ここで、 R^{14} は水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。）で表される基であり、 R^{13} は C_{1-20} アルキル基である。] で表される基であり、

R^4 が水素原子、 OR^9 又は CO_2R^{10} （ここで、 R^9 及び R^{10} はそれぞれ水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。）で表される基であり、

A が SR^{15} （ここで、 R^{15} は C_{1-6} アルキル基である。）で表される基であり、

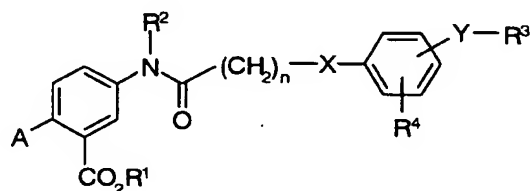
X が O 、単結合、 $\text{CH}=\text{CH}$ 又は NR^{27} （ここで、 R^{27} は水素原子又は t -ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

Y が O 、 CONH 、 NHCO 又は NR^{28} （ここで、 R^{28} は水素原子又は t -ブトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

n が0～15の整数（但し、 X が $\text{CH}=\text{CH}$ でないとき、 n は0でない。）である請求項9記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

11. 式(4)において、 R^3 が C_{14-22} アルキル基である請求項10記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

12. 式(4)が下記式(6)で示され、



(6)

式(6)において、 R^1 が水素原子又は C_{1-6} アルキル基であり、 R^2 が水素原子、

C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₃アルキル基、フェニルC₁₋₃アルキル基、CH₂CO₂R⁵（ここで、R⁵は水素原子又はC₁₋₆アルキル基である。）で表される基又はCH₂CON(R⁶)R⁷（ここで、R⁶及びR⁷はそれぞれ水素原子又はC₁₋₆アルキル基である。）で表される基であり、

R³がC₁₋₆アルキル基であり、

R⁴が水素原子、OR⁹又はCO₂R¹⁰（ここで、R⁹及びR¹⁰はそれぞれ水素原子又はC₁₋₆アルキル基である。）で表される基であり、

AがSR¹⁵（ここで、R¹⁵はC₁₋₆アルキル基である。）で表される基であり、

XがO、単結合、CH=CH又はNR²⁷（ここで、R²⁷は水素原子又はトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

YがO、CONH、NHCO又はNR²⁸（ここで、R²⁸は水素原子又はトキシカルボニル基である。）で表される基であり、

nが0～15の整数（但し、XがCH=CHでないとき、nは0でない。）である請求項9記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

13. 式(6)において、R²が水素原子又はC₁₋₆アルキル基であり、R⁴が水素原子であり、Xが単結合であり、YがOであり、nが1又は2である請求項12記載のアミノ安息香酸誘導体又はその医薬上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04406

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C235/24, 235/38, 317/50, 323/63, C07D213/80 // A61K31/196, 31/216, 31/44, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C235/24, 235/38, 317/50, 323/63, C07D213/80 // A61K31/196, 31/216, 31/44, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 11-140038, A (Kanebo, LTD.), 25 May, 1999 (25.05.99), Claims (Family: none)	1, 10, 11
Y A	JP, 10-259176, A (JAPAN TOBACCO INC.), 29 September, 1998 (29.09.98), Claims (Family: none)	1, 2, 10, 11 3-9, 12, 13
Y	EP, 894496, A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 03 February, 1999 (03.02.99), Claims & WO, 97/29744, A1 & AU, 9716713, A & CN, 1211182, A	1, 2, 10, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 July, 2000 (19.07.00)

Date of mailing of the international search report
01 August, 2000 (01.08.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPOO/04406

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.¹ C07C235/24, 235/38, 317/50, 323/63, C07D213/80 // A61K31/196, 31/216, 31/44, A61P43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.¹ C07C235/24, 235/38, 317/50, 323/63, C07D213/80 // A61K31/196, 31/216, 31/44, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 11-140038, A (鐘紡株式会社) 25. 5月. 1999 (25. 05. 99) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 10, 11
Y A	JP, 10-259176, A (日本たばこ産業株式会社) 29. 9月. 1998 (29. 09. 98) 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1, 2, 10, 11 3-9, 12, 13
Y	EP, 894496, A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 3. 2月. 1999 (03. 02. 99) 特許請求の範囲 &WO, 97/29744, A1 &AU, 9716713, A &CN, 1211182, A	1, 2, 10, 11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 07. 00

国際調査報告の発送日

01.08.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志



4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443